



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102725291 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 10

(21) 申请号 201080060180. 2	(51) Int. Cl.
(22) 申请日 2010. 10. 29	<i>C07D 471/04</i> (2006. 01)
(30) 优先权数据	<i>C07D 487/04</i> (2006. 01)
61/256, 269 2009. 10. 29 US	<i>C07D 519/00</i> (2006. 01)
(85) PCT申请进入国家阶段日	<i>A61K 31/4985</i> (2006. 01)
2012. 06. 29	<i>A61K 31/5365</i> (2006. 01)
(86) PCT申请的申请数据	<i>A61K 31/437</i> (2006. 01)
PCT/US2010/054880 2010. 10. 29	<i>A61K 31/4375</i> (2006. 01)
(87) PCT申请的公布数据	<i>A61K 31/553</i> (2006. 01)
W02011/059839 EN 2011. 05. 19	<i>A61K 31/551</i> (2006. 01)
(71) 申请人 西特里斯药业公司	<i>A61K 31/55</i> (2006. 01)
地址 美国马萨诸塞州	<i>A61P 5/50</i> (2006. 01)
(72) 发明人 吴佩仪 C. 布卢姆 L. 麦克弗森	
R. B. 珀尼 C. B. 武 M. M. 阿迈德	
J. S. 迪奇	
(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所	
11105	
代理人 孔宪静	

权利要求书 13 页 说明书 193 页
序列表 2 页

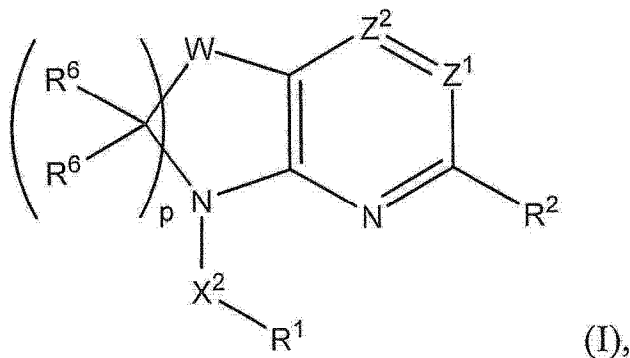
(54) 发明名称

作为沉默调节蛋白调节剂的双环吡啶和相关的类似物

(57) 摘要

本发明提供了新的沉默调节蛋白调节化合物及其使用方法。所述沉默调节蛋白调节化合物可以用于提高细胞的寿命, 治疗和 / 或预防多种疾病和病症, 包括例如, 与衰老或应激反应有关的疾病或病症, 糖尿病, 肥胖症, 神经变性疾病, 心血管疾病, 血液凝固病症, 炎症, 癌症, 和 / 或潮红, 以及受益于线粒体活性提高的疾病或病症。还提供了组合物, 其包含沉默调节蛋白调节化合物与另一种治疗剂的组合。

1. 结构式 (I) 表示的化合物：



其互变异构体或盐, 其中：

每个 Z^1 和 Z^2 独立地选自 N 和 CR, 其中：

Z^1 和 Z^2 中的至少一个为 CR；和

每个 R 独立地选自：氢、卤素、-OH、-C≡N、氟取代的 C_1-C_2 烷基、-O- 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、-S- 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、 C_1-C_4 烷基、-O- (C_1-C_4) 烷基、-S- (C_1-C_4) 烷基； C_3-C_7 环烷基、-(C_1-C_2) 烷基 -N(R^3) (R^3)、-O-CH₂CH(OH)CH₂OH、-O- (C_1-C_3) 烷基 -N(R^3) (R^3) 和 -N(R^3) (R^3)；

W 选自：-O-、-NH-、-N(C_1-C_4 烷基)-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂- 和 -C(R^6) (R^6)-, 和

每个 R^6 独立地选自：氢、 C_1-C_4 烷基和氟取代的 C_1-C_4 烷基, 或者连接到同一碳原子上的两个 R^6 一起形成 = O,

R^1 选自碳环和杂环, 其中 R^1 任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、-C≡N、 C_1-C_4 烷基、= O、 C_3-C_7 环烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、-O- R^3 、-S- R^3 、-(C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-N(R^3) (R^3)、-O- (C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-(C_1-C_4 烷基)-O- (C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-C(O)-N(R^3) (R^3) 和 -(C_1-C_4 烷基)-C(O)-N(R^3) (R^3), 且当 R^1 是苯基时, R^1 也任选被下列取代基取代：-O- (饱和的杂环)、-O- (氟取代的饱和的杂环)、 C_1-C_4 烷基-取代的饱和的杂环、3,4-亚甲基二氧基、氟取代的 3,4-亚甲基二氧基、3,4-亚乙基二氧基或氟取代的 3,4-亚乙基二氧基,

R^2 选自碳环和杂环, 其中 R^2 任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、-C≡N、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、-O- R^3 、-S- R^3 、-SO₂- R^3 、= O、-(C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-N(R^3) (R^3)、-O- (C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-(C_1-C_4 烷基)-O- (C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-C(O)-N(R^3) (R^3)、-(C_1-C_4 烷基)-C(O)-N(R^3) (R^3)、-O- 苯基、苯基, 和第二个杂环, 且当 R^2 是苯基时, R^2 也任选被下列取代基取代：-O- (饱和的杂环)、3,4-亚甲基二氧基、氟取代的 3,4-亚甲基二氧基、3,4-亚乙基二氧基或氟取代的 3,4-亚乙基二氧基, 其中 R^2 的任何苯基、饱和的杂环或第二个杂环取代基任选被下列取代基取代：卤素、-C≡N、 C_1-C_4 烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、-O- 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、-O- (C_1-C_4) 烷基、-S- (C_1-C_4) 烷基、-S- 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、-NH- (C_1-C_4) 烷基和 -N- (C_1-C_4)₂ 烷基；

每个 R_3 独立地选自：氢和 - C_1-C_4 烷基；或者

两个 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成任选包含一个另外的选自下列的杂原子的 4- 至 8- 元饱和的杂环：N、S、S(=O)、S(=O)₂ 和 O, 其中：

当 R^3 为烷基时, 该烷基任选被一个或多个选自 -OH、氟、-NH₂、-NH(C_1-C_4 烷基)、-N(C_1-C_4)

烷基)₂、-NH(CH₂CH₂OCH₃) 或 -N(CH₂CH₂OCH₃)₂ 的取代基取代, 并且

当两个 R³ 与它们所连接的氮原子一起形成 4- 至 8- 元饱和的杂环时, 该饱和的杂环在任何碳原子上任选被 -OH、-C₁-C₄ 烷基、氟、-NH₂、-NH(C₁-C₄ 烷基)、-N(C₁-C₄ 烷基)₂、-NH(CH₂CH₂OCH₃) 或 -N(CH₂CH₂OCH₃)₂ 所取代; 且在任何可取代的氮原子上任选被氢、-C₁-C₄ 烷基、氟取代的 C₁-C₄ 烷基或 -(CH₂)₂-O-CH₃ 所取代;

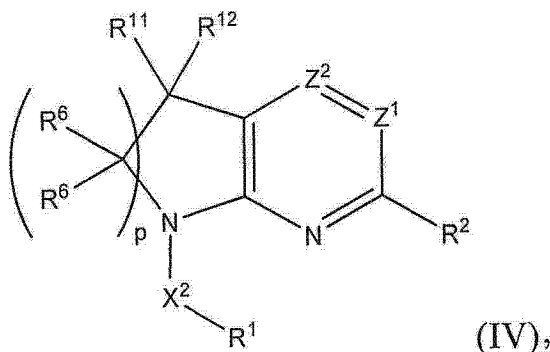
p 为 1、2 或 3; 和

X² 选自: -C(=O)-†、-C(=O)-O†、-C(=O)-CR⁴R⁵-†、-S(=O)-†、-S(=O)₂-†、-S(=O)-CR⁴R⁵-†、-S(=O)₂-CR⁴R⁵-†、-C(=S)-†、-C(=S)-CR⁴R⁵-†、-C(=O)-NH-†、-C(=S)-NH-†、-S(=O)-NH-†、-S(=O)₂-NH-†、-CR⁴R⁵-NH-†、-C(=NR⁴)-NH-†、-C(=O)-NH-CR⁴R⁵-†、-CR⁴R⁵-NH-C(O)-†、-CR⁴R⁵-C(=S)-NH-†、-CR⁴R⁵-S(O)-NH-†、-CR⁴R⁵-S(O)₂-NH-†、-CR⁴R⁵-O-C(=O)-NH-† 和 -CR⁴R⁵-NH-C(=O)-O-†; 其中

†代表 X² 与 R¹ 键合的位置; 和

每个 R⁴ 和 R⁵ 独立地选自: 氢、C₁-C₄ 烷基、-CF₃ 和 (C₁-C₃ 烷基)-CF₃。

2. 结构式 (IV) 表示的化合物:



其互变异构体或盐, 其中:

每个 Z¹ 和 Z² 独立地选自 N 和 CR, 其中:

Z¹ 和 Z² 中的至少一个为 CR; 和

每个 R 独立地选自: 氢、卤素、-OH、-C≡N、氟取代的 C₁-C₂ 烷基、-O- 氟取代的 (C₁-C₂) 烷基、-S- 氟取代的 (C₁-C₂) 烷基、C₁-C₄ 烷基、-O-(C₁-C₄) 烷基、-S-(C₁-C₄) 烷基; C₃-C₇ 环烷基、-(C₁-C₂) 烷基 -N(R³) (R³)、-O-CH₂CH(OH)CH₂OH、-O-(C₁-C₃) 烷基 -N(R³) (R³) 和 -N(R³) (R³);

R¹¹ 选自卤素, 并且 R¹² 选自: 氢、卤素、C₁-C₄ 烷基和氟取代的 C₁-C₄ 烷基,

每个 R⁶ 独立地选自: 氢、C₁-C₄ 烷基和氟取代的 C₁-C₄ 烷基, 或者连接到同一碳原子上的两个 R⁶ 一起形成 = O,

R¹ 选自碳环和杂环, 其中 R¹ 任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、-C≡N、C₁-C₄ 烷基、= O、C₃-C₇ 环烷基、氟取代的 C₁-C₂ 烷基、-O-R³、-S-R³、-(C₁-C₄ 烷基)-N(R³) (R³)、-N(R³) (R³)、-O-(C₁-C₄ 烷基)-N(R³) (R³)、-(C₁-C₄ 烷基)-O-(C₁-C₄ 烷基)-N(R³) (R³)、-C(O)-N(R³) (R³)、和 -(C₁-C₄ 烷基)-C(O)-N(R³) (R³), 且当 R¹ 是苯基时, R¹ 也任选被下列取代基取代: -O-(饱和的杂环)、-O-(氟取代的饱和的杂环)、C₁-C₄ 烷基-取代

的饱和的杂环、3,4-亚甲基二氧基、氟取代的3,4-亚甲基二氧基、3,4-亚乙基二氧基或氟取代的3,4-亚乙基二氧基,

R^2 选自碳环和杂环,其中 R^2 任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代:卤素、 $-C \equiv N$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、 $-O-R^3$ 、 $-S-R^3$ 、 $-SO_2-R^3$ 、 $=O$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3)$ (R^3)、 $-N(R^3)$ (R^3)、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3)$ (R^3)、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3)$ (R^3)、 $-C(O)-N(R^3)$ (R^3)、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)-N(R^3)$ (R^3)、 $-O-$ 苯基、苯基,和第二个杂环,且当 R^2 是苯基时, R^2 也任选被下列取代基取代: $-O-$ (饱和的杂环)、3,4-亚甲基二氧基、氟取代的3,4-亚甲基二氧基、3,4-亚乙基二氧基或氟取代的3,4-亚乙基二氧基,其中 R^2 的任何苯基、饱和的杂环或第二个杂环取代基任选被下列取代基取代: 卤素、 $-C \equiv N$ 、 C_1-C_4 烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、 $-O-$ 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S-$ 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、 $-NH-(C_1-C_4)$ 烷基和 $-N-(C_1-C_4)_2$ 烷基;

每个 R^3 独立地选自: 氢和 $-C_1-C_4$ 烷基; 或者

两个 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成任选包含一个另外的选自下列的杂原子的4-至8-元饱和的杂环: N 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 和 O , 其中:

当 R^3 为烷基时, 该烷基任选被一个或多个选自 $-OH$ 、氟、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ 和 $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ 的取代基取代, 并且

当两个 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成4-至8-元饱和的杂环时, 该饱和的杂环在任何碳原子上任选被 $-OH$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基、氟、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ 或 $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ 所取代; 且在任何可取代的氮原子上任选被氢、 $-C_1-C_4$ 烷基、氟取代的 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_2-O-CH_3$ 所取代;

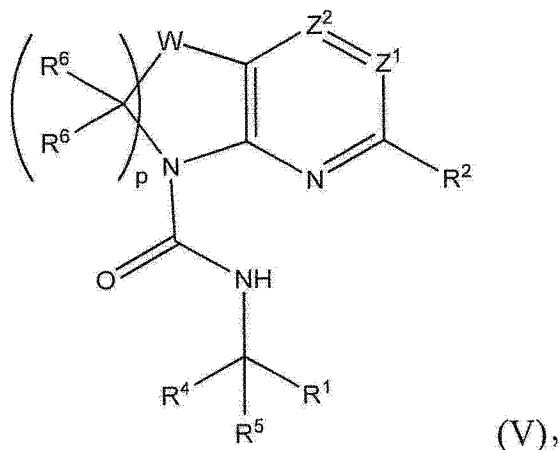
p 为 1、2 或 3; 和

X^2 选自: $-C(=O)-\dagger$ 、 $-C(=O)-O\dagger$ 、 $-C(=O)-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-S(=O)-\dagger$ 、 $-S(=O)_2-\dagger$ 、 $-S(=O)-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-S(=O)_2-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-C(=S)-\dagger$ 、 $-C(=S)-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-C(=O)-NH-\dagger$ 、 $-C(=S)-NH-\dagger$ 、 $-S(=O)-NH-\dagger$ 、 $-S(=O)_2-NH-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-NH-\dagger$ 、 $-C(=NR^4)-NH-\dagger$ 、 $-C(=O)-NH-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-NH-C(O)-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-C(=S)-NH-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-S(O)-NH-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-S(O)_2-NH-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-O-C(=O)-NH-\dagger$ 和 $-CR^4R^5-NH-C(=O)-O-\dagger$, 其中:

\dagger 代表 X^2 与 R^1 键合的位置; 和

每个 R^4 和 R^5 独立地选自: 氢、 C_1-C_4 烷基、 $-CF_3$ 和 $(C_1-C_3 \text{ 烷基})-CF_3$ 。

3. 结构式 (V) 表示的化合物:



其互变异构体或盐,其中:

每个 Z^1 和 Z^2 独立地选自 N 和 CR, 其中:

Z^1 和 Z^2 中的至少一个为 CR; 和

每个 R 独立地选自: 氢、卤素、-OH、 $-C \equiv N$ 、氟取代的 C_1-C_2 烷基、-O- 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、-S- 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、 C_1-C_4 烷基、-O- (C_1-C_4) 烷基、-S- (C_1-C_4) 烷基; C_3-C_7 环烷基、- (C_1-C_2) 烷基 -N(R^3) (R^3)、-O- $CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、-O- (C_1-C_3) 烷基 -N(R^3) (R^3)、和 -N(R^3) (R^3);

W 选自: -O-、-NH-、-N(C_1-C_4 烷基)-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂- 和 -C(R^6) (R^6)-, 并且

每个 R^6 独立地选自: 氢、卤素、 C_1-C_4 烷基和氟取代的 C_1-C_4 烷基, 或者连接到同一碳原子上的两个 R^6 一起形成 = O,

R^1 选自碳环和杂环, 其中 R^1 任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 $-C \equiv N$ 、 C_1-C_4 烷基、= O、 C_3-C_7 环烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、-O- R^3 、-S- R^3 、-(C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-N(R^3) (R^3)、-O- (C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-(C_1-C_4 烷基)-O- (C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-C(O)-N(R^3) (R^3)、和 -(C_1-C_4 烷基)-C(O)-N(R^3) (R^3), 且当 R^1 是苯基时, R^1 也任选被下列取代基取代: -O- (饱和的杂环)、-O- (氟取代的饱和的杂环)、 C_1-C_4 烷基-取代的饱和的杂环、3,4-亚甲基二氧基、氟取代的 3,4-亚甲基二氧基、3,4-亚乙基二氧基或氟取代的 3,4-亚乙基二氧基,

R^2 选自碳环和杂环, 其中 R^2 任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 $-C \equiv N$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、-O- R^3 、-S- R^3 、-SO₂- R^3 、= O、-(C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-N(R^3) (R^3)、-O- (C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-(C_1-C_4 烷基)-O- (C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-C(O)-N(R^3) (R^3)、-(C_1-C_4 烷基)-C(O)-N(R^3) (R^3)、-O- 苯基、苯基, 和第二个杂环, 且当 R^2 是苯基时, R^2 也任选被下列取代基取代: -O- (饱和的杂环)、3,4-亚甲基二氧基、氟取代的 3,4-亚甲基二氧基、3,4-亚乙基二氧基或氟取代的 3,4-亚乙基二氧基, 其中 R^2 的任何苯基、饱和的杂环或第二个杂环取代基任选被下列取代基取代: 卤素、 $-C \equiv N$ 、 C_1-C_4 烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、-O- 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、-O- (C_1-C_4) 烷基、-S- (C_1-C_4) 烷基、-S- 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、-NH- (C_1-C_4) 烷基和 -N- (C_1-C_4)₂ 烷基;

每个 R^3 独立地选自: 氢和 $-C_1-C_4$ 烷基; 或者

两个 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成任选包含一个另外的选自下列的杂原子的 4- 至 8- 元饱和的杂环: N、S、S(=O)、S(=O)₂ 和 O, 其中:

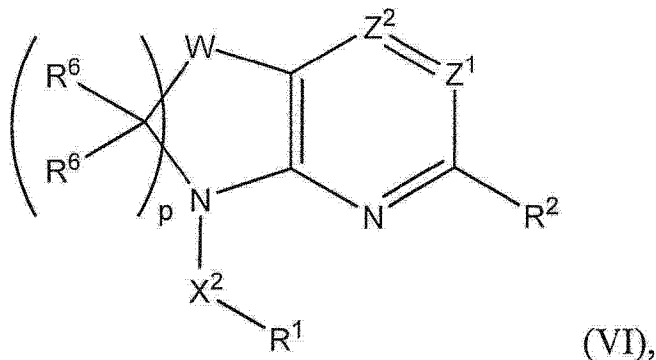
当 R^3 为烷基时, 该烷基任选被一个或多个选自 $-OH$ 、氟、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ 和 $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ 的取代基取代, 并且

当两个 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成 4- 至 8- 元饱和的杂环时, 该饱和的杂环在任何碳原子上任选被 $-OH$ 、 $-C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 、氟、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ 或 $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ 所取代; 且在任何可取代的氮原子上任选被氢、 $-C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 、氟取代的 $C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 或 $-(CH_2)_2-O-CH_3$ 所取代;

p 为 1、2 或 3; 和

R^4 和 R^5 一起形成 3- 至 6- 元饱和的碳环或杂环。

4. 结构式 (VI) 表示的化合物:



其互变异构体或盐, 其中:

每个 Z^1 和 Z^2 独立地选自 N 和 CR, 其中:

Z^1 和 Z^2 中的至少一个为 CR; 和

每个 R 独立地选自: 氢、卤素、 $-OH$ 、 $-C \equiv N$ 、氟取代的 $C_1-C_2 \text{ 烷基}$ 、 $-O$ - 氟取代的 $(C_1-C_2) \text{ 烷基}$ 、 $-S$ - 氟取代的 $(C_1-C_2) \text{ 烷基}$ 、 $C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 、 $-O-(C_1-C_4) \text{ 烷基}$ 、 $-S-(C_1-C_4) \text{ 烷基}$; C_3-C_7 环烷基、 $-(C_1-C_2) \text{ 烷基}$ $-N(R^3) (R^3)$ 、 $-O-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O-(C_1-C_3) \text{ 烷基}$ $-N(R^3) (R^3)$ 和 $-N(R^3) (R^3)$;

W 选自: $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 和 $-C(R^6) (R^6)-$, 并且

每个 R^6 独立地选自: 氢、卤素、 $C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 和氟取代的 $C_1-C_4 \text{ 烷基}$, 或者连接到同一碳原子上的两个 R^6 一起形成 $=O$,

R^1 选自碳环和杂环, 其中 R^1 被螺双环取代, 且 R^1 任选进一步被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 $-C \equiv N$ 、 $C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 、 $=O$ 、 C_3-C_7 环烷基、氟取代的 $C_1-C_2 \text{ 烷基}$ 、 $-O-R^3$ 、 $-S-R^3$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3) (R^3)$ 、 $-N(R^3) (R^3)$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3) (R^3)$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3) (R^3)$ 、 $-C(O)-N(R^3) (R^3)$ 和 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)-N(R^3) (R^3)$, 且当 R^1 是苯基时, R^1 也任选进一步被下列取代基取代: $-O-$ (饱和的杂环)、 $-O-$ (氟取代的饱和的杂环)、 $C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 取代的饱和的杂环、3,4-亚甲基二氧基、氟取代的 3,4-亚甲基二氧基、3,4-亚乙基二氧基或氟取代的 3,4-亚乙基二氧基;

R^2 选自碳环和杂环, 其中 R^2 任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 $-C \equiv N$ 、 $C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 、 C_3-C_7 环烷基、氟取代的 $C_1-C_2 \text{ 烷基}$ 、 $-O-R^3$ 、 $-S-R^3$ 、 $-SO_2-R^3$ 、 $=O$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3) (R^3)$ 、 $-N(R^3) (R^3)$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3) (R^3)$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3) (R^3)$ 、 $-C(O)-N(R^3) (R^3)$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)-N(R^3) (R^3)$ 、 $-O-$ 苯基、苯基, 和第二个杂环, 且当 R^2 是苯基时, R^2 也任选被下列取代基取代: $-O-$ (饱和的杂环)、3,4-亚甲基二

氧基、氟取代的 3,4-亚甲基二氧基、3,4-亚乙基二氧基或氟取代的 3,4-亚乙基二氧基,其中 R^2 的任何苯基、饱和的杂环或第二个杂环取代基任选被下列取代基取代:卤素、 $-C \equiv N$ 、 C_1-C_4 烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、 $-O$ -氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S$ -氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、 $-NH-(C_1-C_4)$ 烷基和 $-N-(C_1-C_4)_2$ 烷基;

每个 R^3 独立地选自:氢和 $-C_1-C_4$ 烷基;或者

两个 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成任选包含一个另外的选自下列的杂原子的 4-至 8-元饱和的杂环: N 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 和 O ,其中:

当 R^3 为烷基时,该烷基任选被一个或多个选自 $-OH$ 、氟、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ 和 $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ 的取代基取代,并且

当两个 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成 4-至 8-元饱和的杂环时,该饱和的杂环在任何碳原子上任选被 $-OH$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基、氟、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ 或 $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ 所取代;且在任何可取代的氮原子上任选被氢、 $-C_1-C_4$ 烷基、氟取代的 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_2-O-CH_3$ 所取代;

p 为 1、2 或 3;和

X^2 选自: $-C(=O)-\dagger$ 、 $-C(=O)-O\dagger$ 、 $-C(=O)-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-S(=O)-\dagger$ 、 $-S(=O)_2-\dagger$ 、 $-S(=O)-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-S(=O)_2-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-C(=S)-\dagger$ 、 $-C(=S)-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-C(=O)-NH-\dagger$ 、 $-C(=S)-NH-\dagger$ 、 $-S(=O)-NH-\dagger$ 、 $-S(=O)_2-NH-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-NH-\dagger$ 、 $-C(=NR^4)-NH-\dagger$ 、 $-C(=O)-NH-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-NH-C(O)-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-C(=S)-NH-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-S(O)-NH-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-S(O)_2-NH-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-O-C(=O)-NH-\dagger$ 和 $-CR^4R^5-NH-C(=O)-O-\dagger$,其中:

\dagger 代表 X^2 与 R^1 键合的位置;和

每个 R^4 和 R^5 独立地选自:氢、 C_1-C_4 烷基、 $-CF_3$ 和 $(C_1-C_3$ 烷基) $-CF_3$,且当 X^2 为 $-C(=O)-NH-CR^4R^5-\dagger$ 时, R^4 和 R^5 也可一起形成 3-至 6-元饱和的碳环或杂环。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项的化合物,其中 R^1 选自杂环和脂肪族碳环。

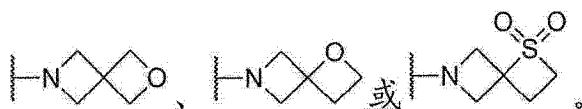
6. 根据权利要求 2 的化合物,其中 R^{11} 和 R^{12} 各自选自卤素。

7. 根据权利要求 6 的化合物,其中 R^{11} 和 R^{12} 各自为氟。

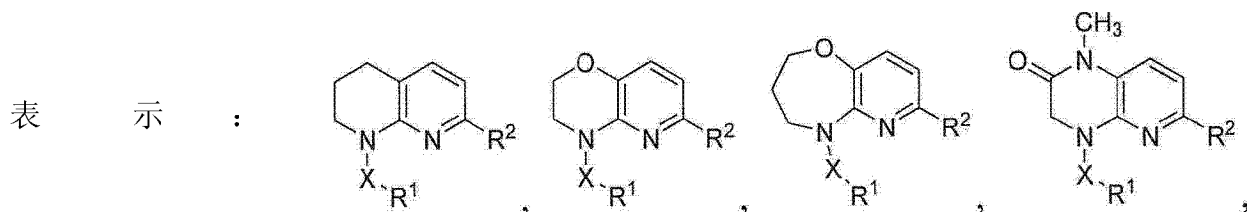
8. 根据权利要求 3 或 4 的化合物,其中 R^4 和 R^5 一起形成环丙基环。

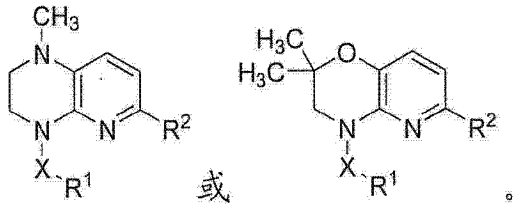
9. 根据权利要求 4 的化合物,其中该螺双环为 4-4 杂双环。

10. 根据权利要求 9 的化合物,其中该 4-4 杂双环由下面的结构表示:

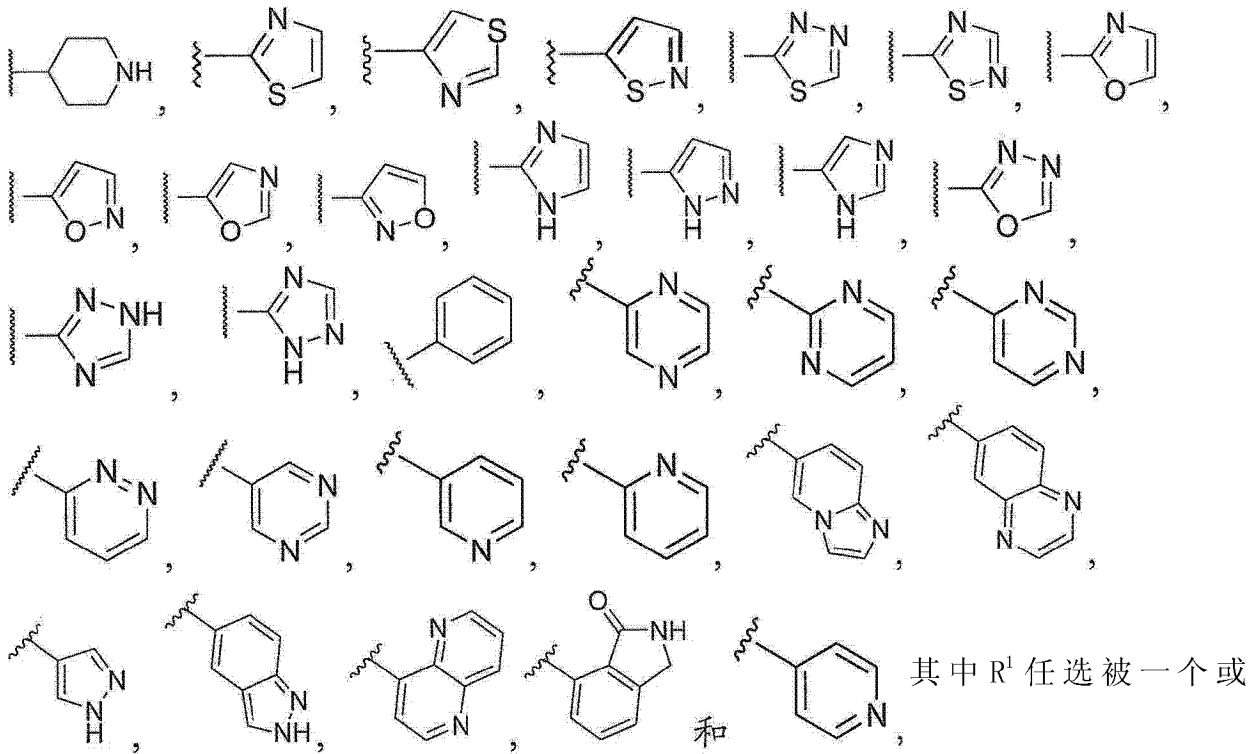


11. 根据权利要求 1 的化合物,其中该化合物由下面的结构式任一个



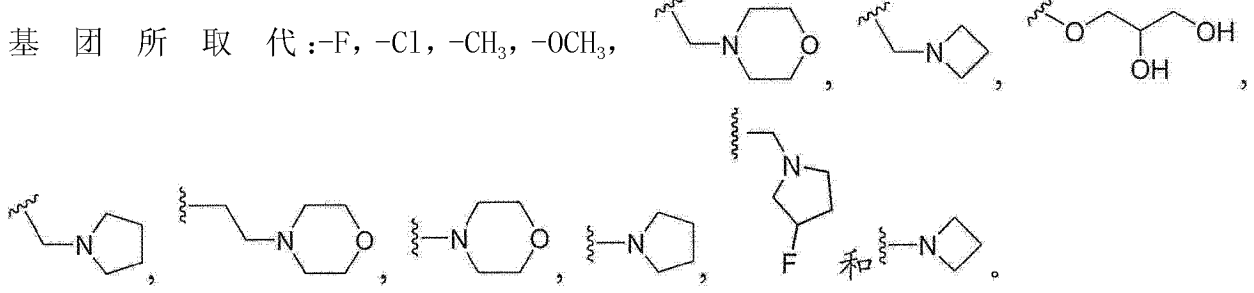


12. 根据权利要求 1-3 中任一项的化合物, 其中 R¹ 选自:

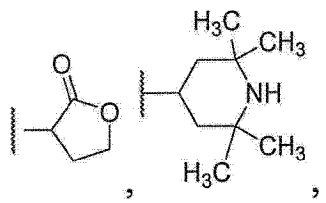


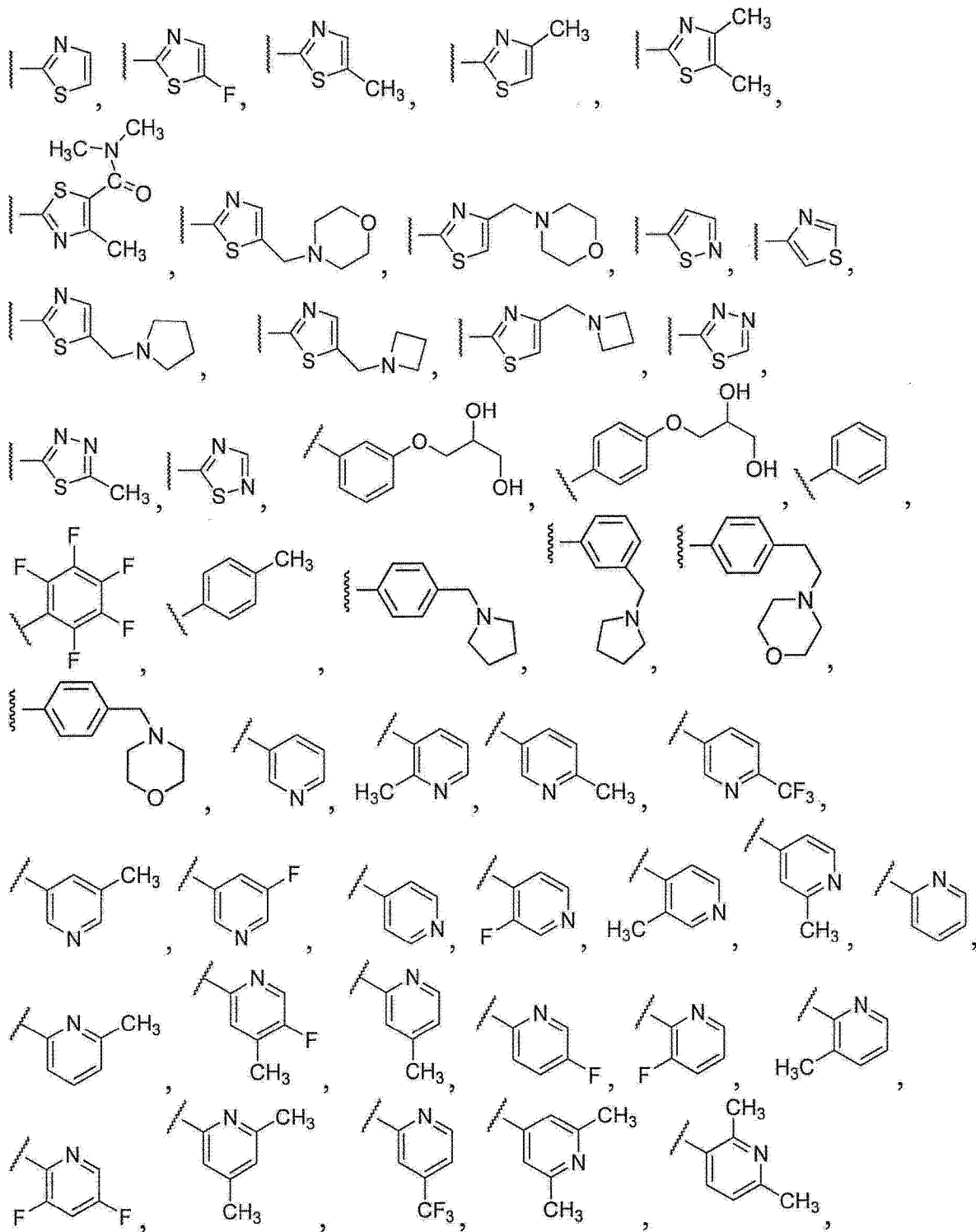
卤素、C₁-C₄ 烷基、氟取代的 C₁-C₂ 烷基、-(C₁-C₄ 烷基)-N(R³)(R³)、-N(R³)(R³)、-C(O)-N(R³)(R³)、=O 和 -O-R³。

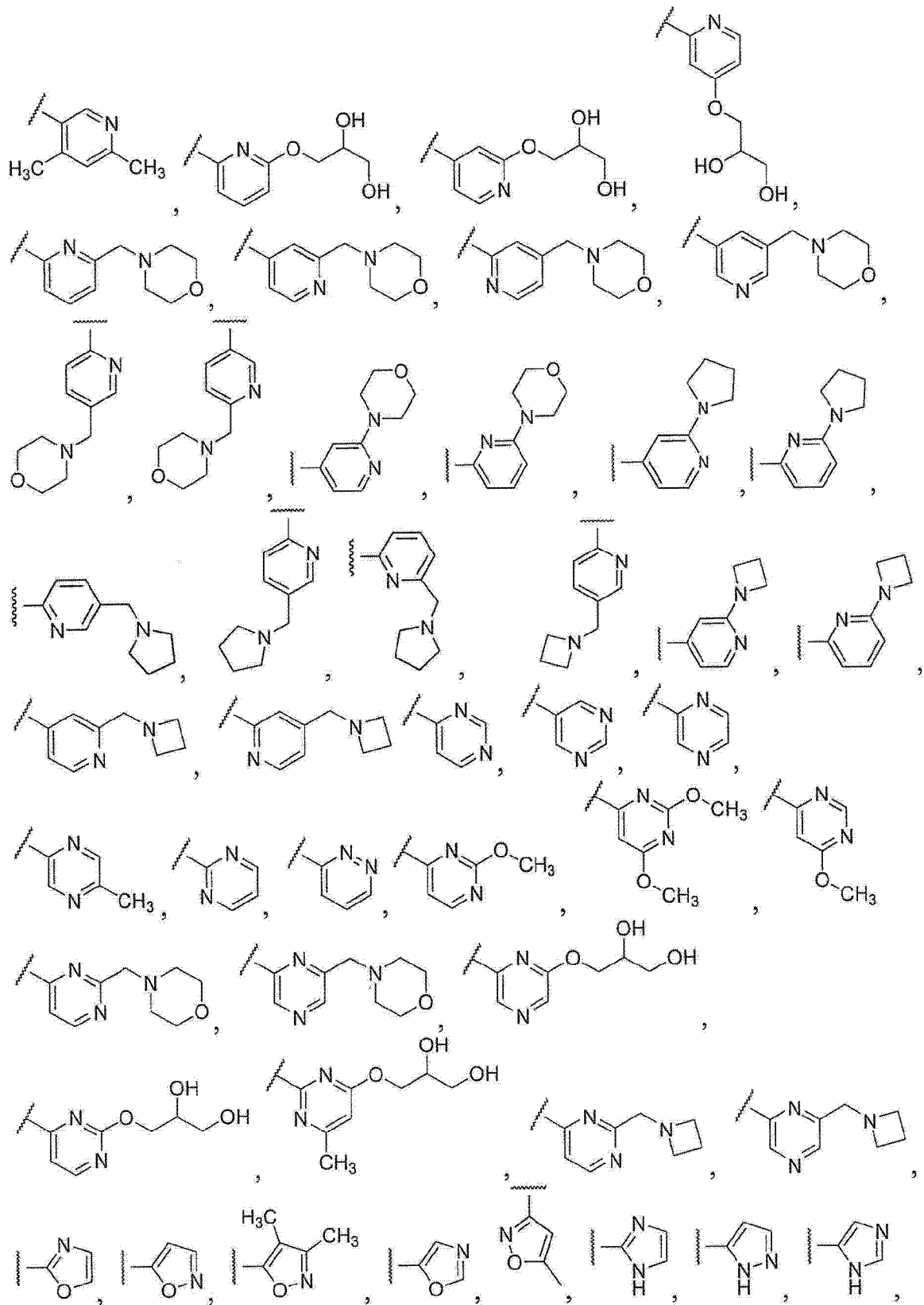
13. 根据权利要求 12 的化合物, 其中 R¹ 被一个或多个独立地选自下列的

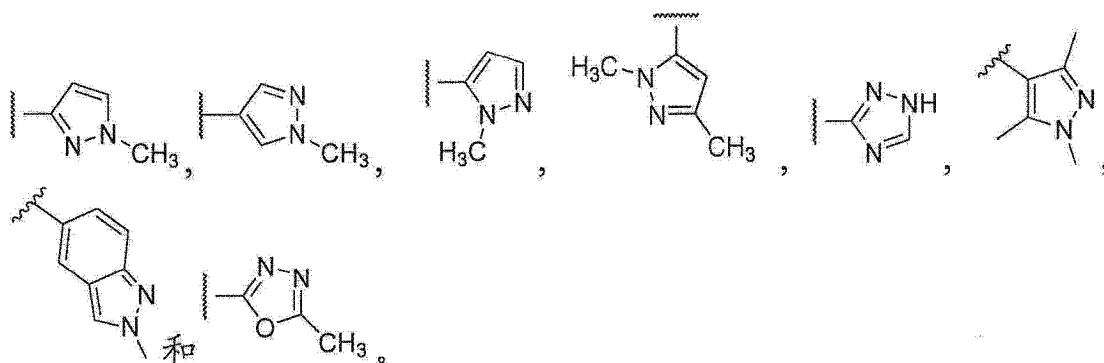


14. 根据权利要求 13 的化合物, 其中 R¹ 选自:

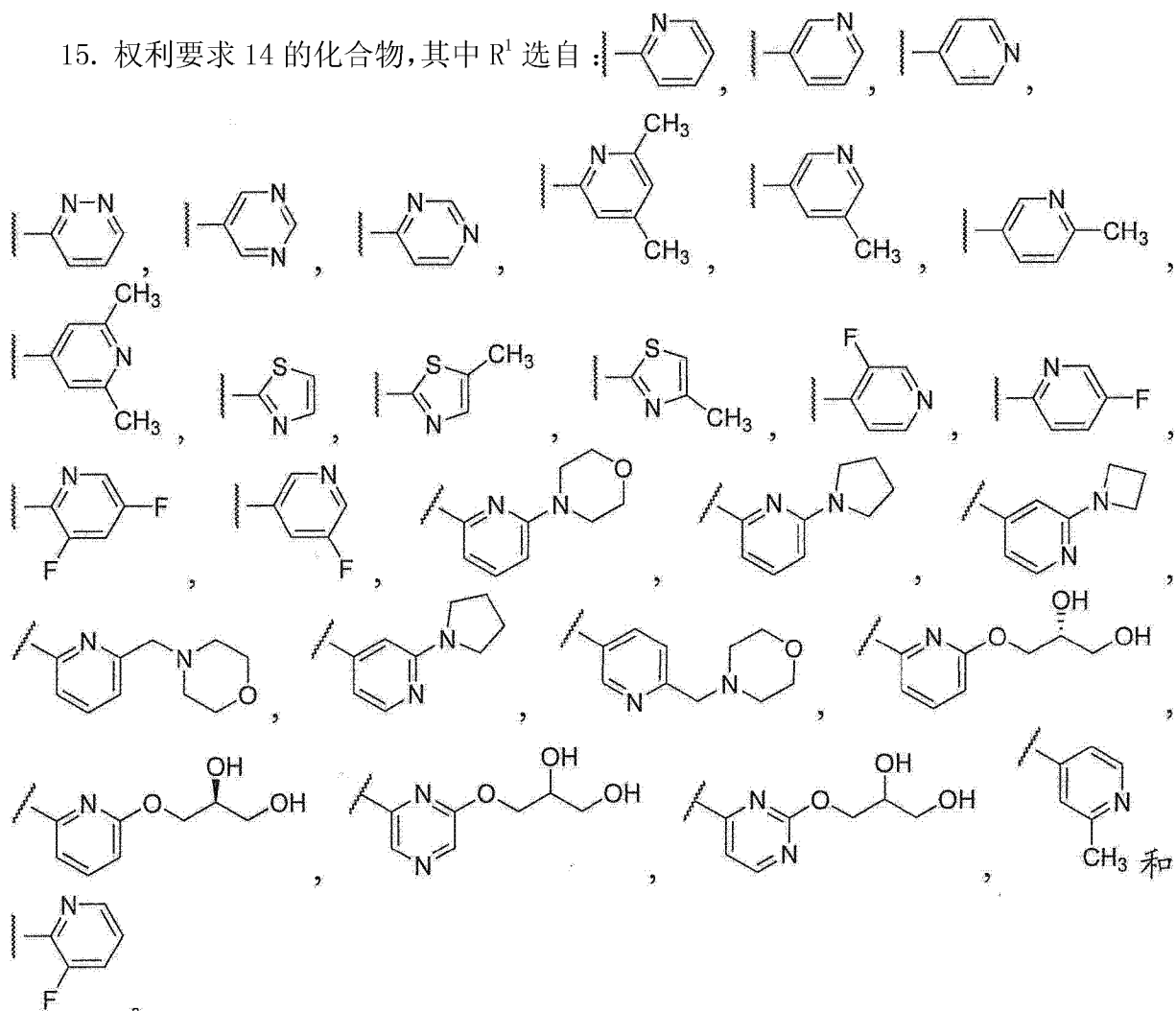




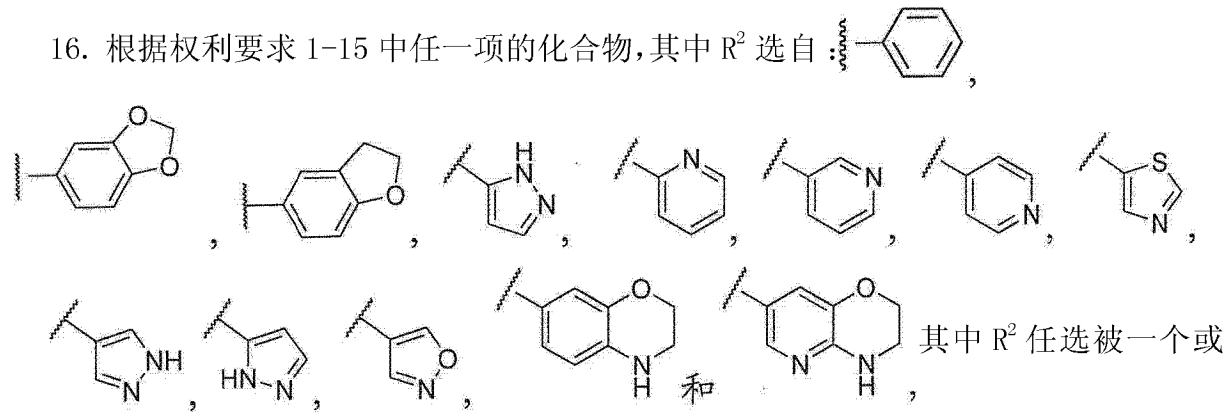




15. 权利要求 14 的化合物, 其中 R¹ 选自:

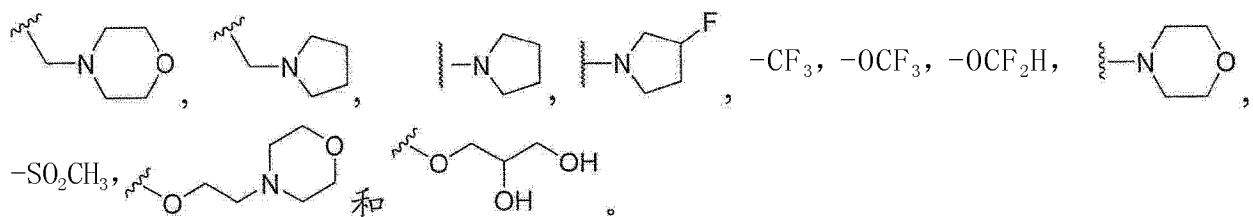


16. 根据权利要求 1-15 中任一项的化合物, 其中 R² 选自:

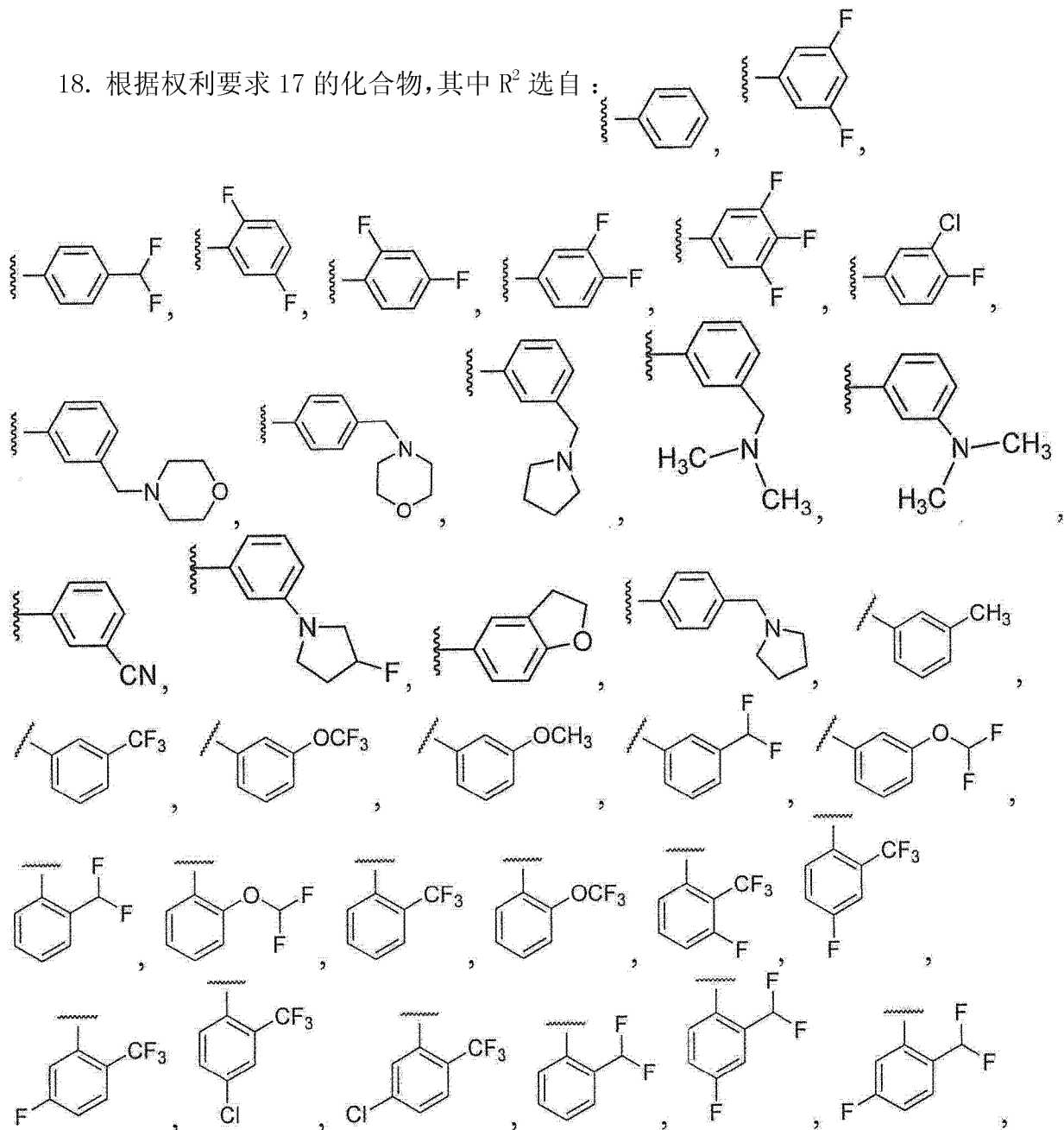


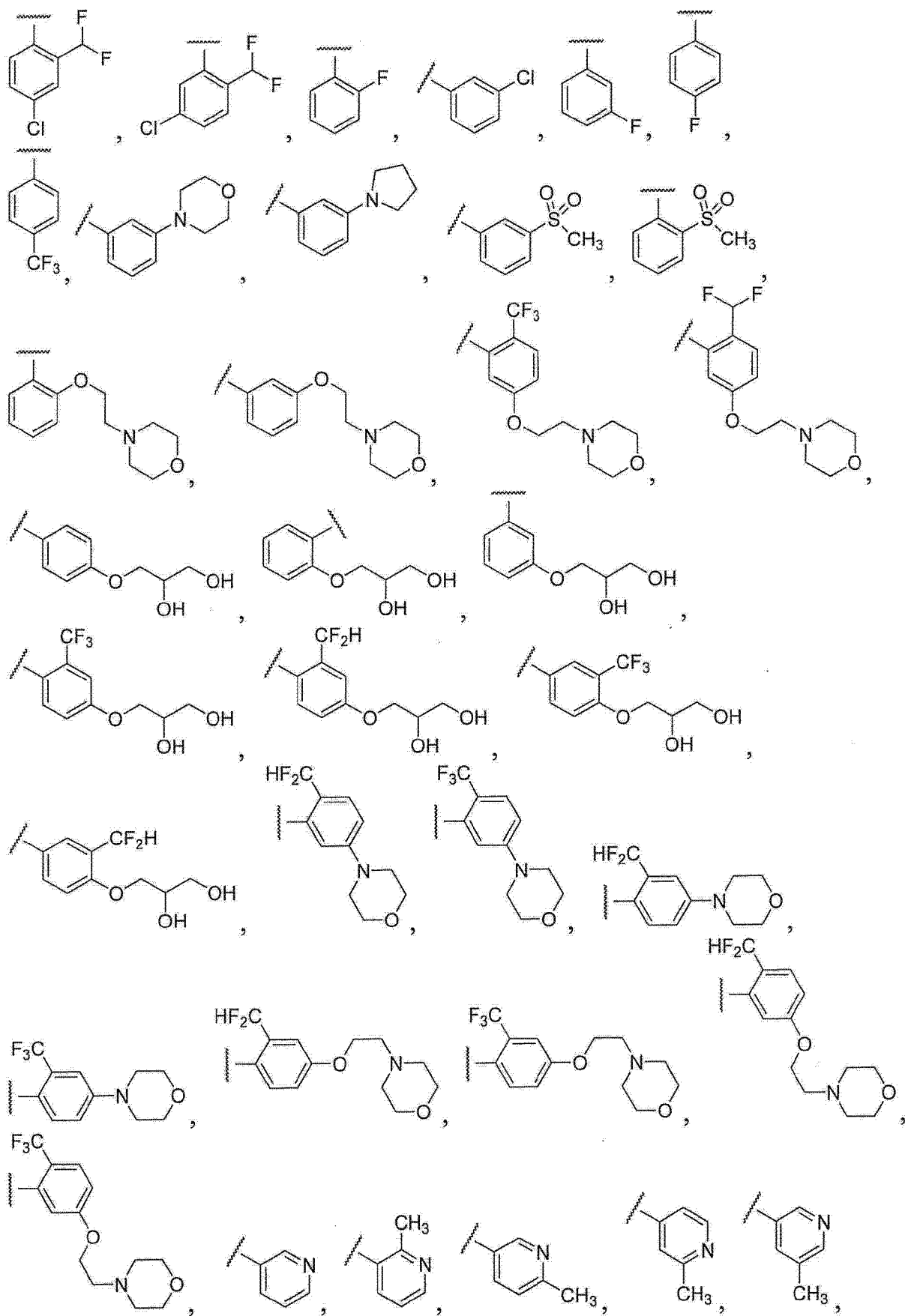
多个独立地选自下列的基团所取代：卤素、 C_1-C_4 烷基、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3) (R^3)$ 、氟取代的 C_1-C_2 烷基、 $-O-R^3$ 、 $-SO_2-R^3$ 、 $-N(R^3) (R^3)$ 和 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3) (R^3)$ 。

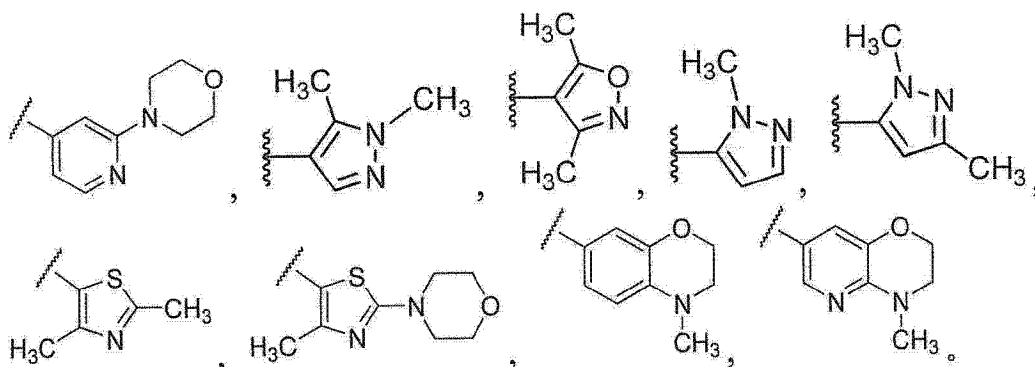
17. 根据权利要求 16 的化合物，其中 R^2 任选被一个或多个独立地选自下列的基团所取代： $=O$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、



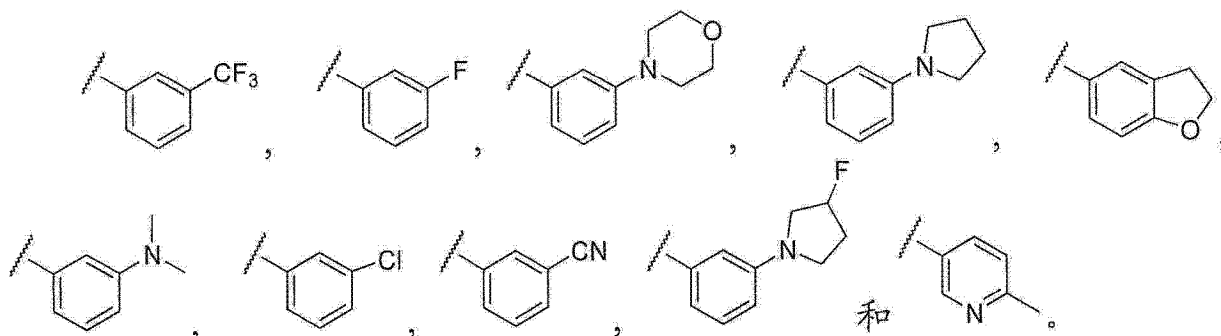
18. 根据权利要求 17 的化合物，其中 R^2 选自：







19. 根据权利要求 18 的化合物, 其中 R^2 选自:



20. 根据权利要求 1、3 或 4 的化合物, 其中 X^2 为 $-C(=O)-NH-$ †。

21. 根据权利要求 1 的化合物, 其中该化合物为化合物编号 500、501、502、503、506、507、508、510、511、513、514、517、519、529、531、533、535、536、537、538、539、541、547、548、549、551、554、556、557、559、560、563、566、570、571、574、578、579、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、607、608、609、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、622、623、624、625、626、631、638、639、644、645、646、647、648、649、651、652、653、654、658、659、660、661、662、663、664、666、668、669、670、671、673、675、678、679、682、683、684、685、686、687、688、689、690、691、692、695、696、697、699、700、701、702、703、707、710、711、713、726、742、745、748、750、768、785、786、787、793、794、795、801、802、804、805、813、819、820、823、825、826、827、830、838、839、840、841、845、846、848、849、850、851、858、860、861、868、869、870、872、873、874、875、876、877、878、880、881、882、883 和 887 中的任一个。

22. 根据权利要求 2 的化合物, 其中该化合物为化合物编号 745、813、825 和 841 中的任一个。

23. 根据权利要求 3 的化合物, 其中该化合物为化合物编号 633。

24. 根据权利要求 4 的化合物, 其中该化合物为化合物编号 823、869 和 877 中的任一个。

25. 药物组合物, 其包含权利要求 1 至 24 中任一项的化合物以及药学上可接受的载体或稀释剂。

26. 根据权利要求 25 的药物组合物, 其还包含另外的活性剂。

27. 治疗患有或易患胰岛素耐受性、代谢综合征、糖尿病或其并发症的患者或者增加患者中胰岛素敏感性的方法, 所述方法包括向有此需要的患者给药权利要求 25 的组合物。

28. 根据权利要求 27 的方法, 其还包括向有此需要的患者给药另外的治疗剂。

作为沉默调节蛋白调节剂的双环吡啶和相关的类似物

[0001] 相关申请的参考

[0002] 本申请要求 2009 年 10 月 29 日提交的美国临时申请号 61/256,269 的权益,其内容引入本文作为参考。

背景技术

[0003] 基因的沉默信息调节剂 (SIR) 家族代表了高度保守的基因族,存在于范围从古细菌至真核生物的有机体的基因组中。编码的 SIR 蛋白与从基因沉默的调节至 DNA 修复的各种过程有关。由 SIR 基因家族成员编码的蛋白在 250 氨基酸核心区域显示了高度的序列保守性。在该家族中较好表征的基因是啤酒糖酵母 SIR2,其与沉默 HM 位点有关,该位点含有详细说明酵母接合型、端粒位置效应和细胞衰老的信息。酵母 Sir2 蛋白属于组蛋白脱乙酰基酶的家族。在鼠伤寒沙门氏菌中,Sir2 同系物 CobB 起到 NAD(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)-依赖性的 ADP-核糖基转移酶的作用。

[0004] Sir2 蛋白是 III 类脱乙酰基酶,其使用 NAD 作为协同底物。与其它脱乙酰基酶不同,它们中有许多与基因沉默有关,Sir2 对 I 类和 II 类组蛋白脱乙酰基酶抑制剂例如毛癣抑制素 A(trichostatin A) (TSA) 不敏感。

[0005] 由 Sir2 引起的乙酰基-赖氨酸的脱乙酰作用紧密地与 NAD 水解相结合,产生烟酰胺和新的乙酰基-ADP 核糖化合物。Sir2 的 NAD-依赖性脱乙酰基酶活性对它的功能是必不可少的,在酵母中,其可以将它的生物学作用与细胞代谢联系在一起。哺乳动物 Sir2 同系物具有 NAD-依赖性组蛋白脱乙酰基酶活性。

[0006] 生物化学研究已经表明,Sir2 可以容易地将组蛋白 H3 和 H4 的氨基-端尾部脱乙酰作用,形成 1-O-乙酰基-ADP-核糖和烟酰胺。具有另外的 SIR2 的复制品的品系显示了提高的 rDNA 沉默和延长 30% 寿命。最近已经表明,线虫 SIR2 同系物 sir-2.1 和黑腹果蝇 dSir2 基因的其它复制品可以极大地延长那些有机体的寿命。这暗示着 SIR2-依赖性的、对于衰老的调节途径出现在进化的早期,并且是充分保守的。当今,人们认为,Sir2 基因经过演变,增强有机体的健康和应激反应抗性,从而增加其在逆境中的存活机会。

[0007] 在人中,有七种 Sir2 类基因 (SIRT1-SIRT7),它们共享 Sir2 的保守催化区域。SIRT1 是具有与 Sir2 最高程度序列相似性的核内蛋白。SIRT1 通过脱乙酰作用来调节多个细胞靶,包括肿瘤抑制剂 p53,细胞信号因子 NF- κ B 和 FOXO 转录因子。

[0008] SIRT3 是保存在原核生物和真核生物中的 SIRT1 的同系物。SIRT3 蛋白通过位于 N-末端的独特区域来靶向线粒体嵴。SIRT3 具有 NAD⁺-依赖性蛋白脱乙酰基酶活性,并且尤其在代谢活性组织中被普遍表达。一旦转入线粒体中,认为 SIRT3 通过线粒体基质加工肽酶 (MPP) 而裂解为更小的活性形式。

[0009] 热量限制可以改善哺乳动物的健康情况和延长哺乳动物的寿命,人们已经了解了 70 多年。酵母寿命,例如后生动物的寿命,也可以通过类似于热量限制的干预(例如降低葡萄糖)而得到延长。当进行热量限制时,缺少 SIR2 基因的酵母和苍蝇两者不会存活更长时间,这个发现提供了 SIR2 基因介导限制热量饮食的有利健康作用的证据。此外,降低酵母

葡萄糖 - 响应的 cAMP (腺苷 3', 5' - 二磷酸) - 依赖性 (PKA) 途径的突变延长野生型细胞的寿命, 而不是延长突变体 sir2 品系的寿命, 表明 SIR2 可能是热量限制途径的关键下游部分。

[0010] 概述

[0011] 本发明提供了新的沉默调节蛋白 (sirtuin) 调节化合物和其使用方法。

[0012] 在一方面, 本发明提供了下面详细描述的结构式 (I) - (VI) 的沉默调节蛋白 - 调节化合物。

[0013] 在另一个方面, 本发明提供了使用沉默调节蛋白 - 调节化合物的方法, 或包含沉默调节蛋白 - 调节化合物的组合物。在某些实施方案中, 提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白 - 调节化合物可以用于各种治疗应用, 包括, 例如, 提高细胞寿命, 治疗和 / 或预防多种疾病和病症, 包括, 例如, 与衰老或应激反应有关的疾病或病症, 糖尿病, 肥胖症, 神经变性疾病, 化学疗法引起的神经病, 与缺血事件有关的神经病, 眼睛疾病和 / 或病症, 心血管疾病, 血液凝固病症, 炎症, 并 / 或潮红, 等等。提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物也可以用于治疗患者的受益于线粒体活性提高的疾病或病症, 用于增强肌肉性能, 用于提高肌肉 ATP 水平, 或用于治疗或预防与缺氧或局部缺血有关的肌肉组织伤害。在其它实施方案中, 降低沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白 - 调节化合物可以用于各种治疗应用, 包括, 例如, 提高细胞对应激反应的敏感性, 提高细胞程序死亡, 治疗癌症, 刺激食欲, 并 / 或刺激体重增加, 等等。如下面进一步所描述, 该方法包括给药需要的患者药物有效量的沉默调节蛋白 - 调节化合物。

[0014] 在某些方面, 沉默调节蛋白 - 调节化合物可以单独给药, 或与其它化合物 (包括其它沉默调节蛋白 - 调节化合物或其它治疗剂) 组合给药。

[0015] 详细说明

[0016] 1. 定义

[0017] 本文使用的下列术语和短语具有下面所述的含义。除非另外定义, 本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常所理解的不同含义。

[0018] 本文使用的术语“药物 (agent)”表示化合物、化合物的混合物、生物大分子 (例如核酸, 抗体, 蛋白或其一部分, 例如肽), 或从生物材料例如细菌、植物、真菌或动物 (尤其是哺乳动物) 细胞或组织中制备的萃取物。这种药物的活性可以使它适合作为“治疗剂”, 其是在患者中局部或系统性起作用的生物学、生理学或药理学活性物质。

[0019] 当指化合物时, 术语“生物可利用的”是本领域所公认的, 并且是指化合物的一种形式, 这种形式可以使所给药化合物或其量的一部分被所给药的患者或病人所吸收, 引入患者或病人中, 或对患者或病人是生理学可利用的。

[0020] “沉默调节蛋白 (sirtuin) 的生物学活性部分”是指具有生物活性的沉默调节蛋白的部分, 例如能够脱乙酰基的部分。沉默调节蛋白的生物学活性部分可以包括沉默调节蛋白的核心区域。具有 GenBank 登记号 NP_036370 的 SIRT1 的生物学活性部分, 包括 NAD⁺ 结合区域和底物结合区域, 例如可以包括但不限于: GenBank 登记号 NP_036370 的氨基酸 62-293, 其是通过 GenBank 登记号 NM_012238 的核苷酸 237 至 932 进行编码的。因此, 该区域有时被称为核心区域。SIRT1 的其它生物学活性部分, 有时也称为核心区域, 包括 GenBank 登记号 NP_036370 的大约氨基酸 261 至 447, 其是通过 GenBank 登记号 NM_012238 的核苷酸

834 至 1394 编码的 ;GenBank 登记号 NP_036370 的大约氨基酸 242 至 493,其是通过 GenBank 登记号 NM_012238 的核苷酸 777 至 1532 编码的 ;或 GenBank 登记号 NP_036370 的大约氨基酸 254 至 495,其是通过 GenBank 登记号 NM_012238 的核苷酸 813 至 1538 编码的。

[0021] 术语“陪伴动物”是指猫和狗。本文使用的术语“狗”表示任何犬科家族成员,它们中有许多不同的品种。术语“猫”是指猫科动物,包括驯养猫及其它猫科家族猫属成员。

[0022] “糖尿病”是指高血糖或酮酸中毒,以及由长时间高血糖状态或葡糖耐量降低引起的慢性、常规代谢性异常。“糖尿病”包括该疾病的 I 型和 II 型(非胰岛素依赖型糖尿病或 NIDDM)两种形式。糖尿病的危险因素包括下列因素:男性腰围超过 40 英寸,或女性腰围超过 35 英寸,血压 130/85mmHg 或更高,甘油三酯高于 150mg/dl,空腹血糖大于 100mg/dl,或男性高密度脂蛋白小于 40mg/dl,或女性高密度脂蛋白小于 50mg/dl。

[0023] 术语“ED₅₀”是指本领域公认的有效剂量的量度。在某些实施方案中,ED₅₀ 是指药物产生其最大响应或效果的 50%时的药物剂量,或者,在 50%测试患者或制剂中产生预先测定响应的剂量。术语“LD₅₀”是指本领域公认的致死的药物剂量的量度。在某些实施方案中,LD₅₀ 是指在 50%测试患者中造成致量度的药物剂量。术语“治疗指数”是本领域公认的术语,其是指药物的治疗指数,定义为 LD₅₀/ED₅₀。

[0024] 术语“血胰岛素过多症”是指血液中的胰岛素水平比正常胰岛素水平高的个体的状态。

[0025] 术语“胰岛素耐受性”是指,在这种状态中,正常数量的胰岛素产生低于正常的生物反应的状态。

[0026] 本文讨论的“胰岛素耐受性病症”是指由胰岛素耐受性所引起的或由其促成的任何疾病或病症。实例包括:糖尿病,肥胖症,代谢综合症,胰岛素-耐受性综合症,综合症 X,胰岛素耐受性,高血压,血压过高,高血液胆固醇,血脂异常,高脂质血症,动脉粥样硬化疾病,包括中风,冠状动脉病或心肌梗塞,高血糖症,血胰岛素过多症和/或血胰岛素原过多,葡萄糖耐受性不良,胰岛素释放延迟,糖尿病并发症,包括冠心病,心绞痛,充血性心力衰竭,中风,痴呆的认知功能,视网膜病,周围神经病,肾病,肾小球肾炎,肾小球硬化症,肾病综合症,高血压性肾硬化,一些类型的癌症(例如子宫内膜癌,乳腺癌,前列腺癌和结肠癌),妊娠合并症,雌性生殖健康情况差(例如月经不规则,不孕,不规则排卵,多囊卵巢综合症(PCOS)),脂肪代谢障碍,胆固醇相关病症,例如胆结石、胆囊炎和胆石病,痛风,梗阻性睡眠呼吸暂停和呼吸问题,骨关节炎和骨骼损失,例如尤其是骨质疏松症。

[0027] 术语“家畜动物”是指驯养的四足动物,其包括为了肉和各种副产物所饲养的那些动物,例如牛属动物,包括牛及牛属的其它成员,猪属动物,包括家猪及猪属的其它成员,羊属动物,包括绵羊及羊属的其它成员,家用山羊及山羊属的其它成员;为了专门的任务例如用作负重的兽而驯养的四足动物,例如马属动物,包括驯养马及马科家族马属的其它成员。

[0028] 术语“哺乳动物”在本领域是已知的,示例性的哺乳动物包括人,灵长类,家畜动物(包括牛,猪,等等),陪伴动物(例如犬,猫,等等)和啮齿类(例如小鼠和大鼠)。

[0029] “肥胖”个体或患有肥胖症的个体通常是具有至少 25 或更大体重指数(BMI)的个体。肥胖症可能或不可能与胰岛素耐受性有关。

[0030] 术语“肠胃外的给药”和“胃肠外给药”在本领域是公认的,并且是关于除了肠内和局部给药的给药方式,通常通过注射给药,包括但不限于:静脉内,肌内,动脉内,鞘内,囊

内,眶内,心内,真皮内,腹膜内,经气管,皮下,表皮下,关节内,囊下,蛛网膜下,脊柱内和胸骨内注射和输注给药。

[0031] “病人”、“患者”、“个体”或“宿主”是指人或非人动物。

[0032] 术语“可药用载体”是本领域公认的,并且是指可药用材料、组合物或赋形剂,例如液体或固体填料,稀释剂,赋形剂,溶剂或封装材料,其涉及携带或输送任何主体组合物或其组成部分。各种载体就其可与主体组合物和它的组成部分相容并且不伤害病人的意义上说,必须是“可接受的”。可以用作可药用载体的材料的一些例子包括:(1)糖,例如乳糖,葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素和它的衍生物,例如羧甲基纤维素钠,乙基纤维素和醋酸纤维素;(4)粉末西黄蓍胶;(5)麦芽;(6)凝胶;(7)滑石粉;(8)赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;(9)油,例如花生油,棉子油,红花油,芝麻油,橄榄油,玉米油和大豆油;(10)二醇,例如丙二醇;(11)多元醇,例如甘油,山梨糖醇,甘露糖醇和聚乙二醇;(12)酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原的水;(17)等渗盐水;(18)林格溶液;(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲液;和(21)用于医药制剂的其它无毒的相容物质。

[0033] 术语“预防”为本领域所认知的,并且在本领域中众所周知当涉及病症例如局部复发(如疼痛),疾病例如癌症,综合征例如心力衰竭或任何其它的医学病症使用时,包括给药组合物以减少相对于没有接受该组合物的患者医学病症的症状的频率或延迟患者医学病症的症状的发作。因此,癌症的预防包括例如相对于未经治疗的对照群体减少接受预防性治疗的患者的群体中可检测的癌生长的数目,并/或相对于未经治疗的对照群体延迟在治疗的群体中可检测的癌生长的出现,例如在统计学上和/或临床上显著量的效果。感染的预防包括,例如相对于未经治疗的对照群体减少在治疗的群体中诊断出感染的数目,并/或相对于未经治疗的对照群体延迟在治疗的群体中感染症状的出现(onset)。疼痛的预防包括,例如相对于未经治疗的对照群体减少在治疗的群体中患者感受到的疼痛感觉的强度,或者相对于未经治疗的对照群体延缓在治疗的群体中的患者感受到的疼痛的感觉。

[0034] 术语“预防性”或“治疗性”治疗是本领域公认的,并且涉及给药宿主药物。如果在不希望有的病症(例如,宿主动物的疾病或其它不希望有的状态)的临床表现之前给药,那么治疗是预防性的,即,它保护宿主抵御不希望有的病症的形成,而如果在不希望有的病症的表现之后给药,则治疗是治疗性的(即,其用于降低、改善或保持所存在的不希望有的病症或由此而来的副作用)。

[0035] 关于组合物,术语“无热原的”是指不含有可以在已给药该组合物的患者中产生副作用(例如刺激,发热,炎症,腹泻,呼吸困难,内毒素性休克,等等)数量的热原物质的组合物。例如,该术语包括不含或基本上不含内毒素例如脂多糖(LPS)的组合物。

[0036] 细胞的“复制寿命”是指由单独的“母细胞”产生许多子细胞。另一方面,“时序衰老(chronological aging)”或“时序寿命”是指非分裂细胞的群体被除去营养物时保持存活的持续时间。当用于细胞或有机体时,“细胞寿命提高”或“细胞寿命延长”是指增加由一个细胞产生许多子细胞;增加细胞或有机体应付应激反应和对抗损伤,例如对DNA,蛋白损伤的能力;和/或增加细胞或有机体在特定条件下(例如应激反应(例如,热冲击,渗透性应激反应,高能辐射,化学诱导应力,DNA损伤,不适当的盐水平,不适当的氮水平或不适当的营养水平))在生存状态下长时间存活和存的能力。使用本文所描述的方法,寿命可以增

加至少大约 10%，20%，30%，40%，50%，60%或在 20%和 70%之间，在 30%和 60%之间，在 40%和 60%之间或更多。

[0037] “沉默调节蛋白 (sirtuin)-活化化合物”是指提高沉默调节蛋白的水平和/或提高沉默调节蛋白的至少一种活性的化合物。在示例性的实施方案中，沉默调节蛋白-活化化合物可以使沉默调节蛋白的至少一种生物活性提高至少大约 10%，25%，50%，75%，100%，或更多。沉默调节蛋白的示例性生物学活性包括脱乙酰作用，例如组蛋白和 p53 的脱乙酰作用；延长寿命；提高基因组稳定性；沉默转录；和在母细胞和子细胞之间控制氧化蛋白的分离。

[0038] “沉默调节蛋白”是指沉默调节蛋白脱乙酰基酶蛋白家族的成员，或优选 sir2 家族，其包括酵母 Sir2 (GenBank 登记号 P53685)，线虫 Sir-2.1 (GenBank 登记号 NP_501912)，并人 SIRT1 (GenBank 登记号 NM_012238 和 NP_036370 (或 AF083106)) 和 SIRT2 (GenBank 登记号 NM_012237, NM_030593, NP_036369, NP_085096 和 AF083107) 蛋白。其它家族成员包括：四个其它酵母 Sir2 类基因，称为“HST 基因”(Sir2 的同系物) HST1、HST2、HST3 和 HST4，并五个其它的人同系物 hSIRT3、hSIRT4、hSIRT5、hSIRT6 和 hSIRT7 (Brachmann 等人 (1995) Genes Dev. 9 :2888 和 Frye 等人 (1999) BBRC 260 :273)。优选的沉默调节蛋白是与 SIRT1 (即 hSIRT1) 和/或 Sir2 享有更多相似性的那些 (与 SIRT2 相比)，例如，具有至少一部分存在于 SIRT1 中而不存在于 SIRT2 中的 N 端序列的那些成员，例如 SIRT3 具有的 N-端序列的成员。

[0039] “SIRT1 蛋白”是指沉默调节蛋白脱乙酰基酶的 sir2 家族的成员。在一个实施方案中，SIRT1 蛋白包括酵母 Sir2 (GenBank 登记号 P53685)，线虫 Sir-2.1 (GenBank 登记号 NP_501912)，人 SIRT1 (GenBank 登记号 NM_012238 或 NP_036370 (或 AF083106))，并其同等物和片段。在另一个实施方案中，SIRT1 蛋白包括多肽，其包括由 GenBank 登记号 NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369 或 P53685 中所列出的氨基酸序列组成的，或基本上由其组成的序列。SIRT1 蛋白包括多肽，其包括所有或一部分在 GenBank 登记号 NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369 或 P53685 中列出的氨基酸序列；在 GenBank 登记号 NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369 或 P53685 中列出的氨基酸序列，具有 1 至大约 2、3、5、7、10、15、20、30、50、75 或更多个保守的氨基酸取代基；与 GenBank 登记号 NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369 或 P53685 至少 60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的氨基酸序列，并其功能性片段。本发明的多肽也包括 GenBank 登记号 NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369 或 P53685 的同系物 (例如，直向同源物和侧向同源物)、变体或片段。

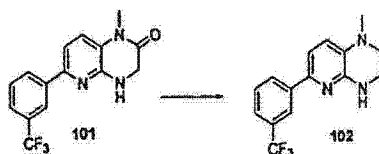
[0040] 本文使用的“SIRT2 蛋白”、“SIRT3 蛋白”、“SIRT4 蛋白”、“SIRT5 蛋白”、“SIRT6 蛋白”和“SIRT7 蛋白”指的是其它哺乳动物 (例如人) 沉默调节蛋白脱乙酰基酶蛋白，其与 SIRT1 蛋白同源，尤其在大致 275 氨基酸保守的催化区域。例如，“SIRT3 蛋白”是指与 SIRT1 蛋白同源的沉默调节蛋白脱乙酰基酶蛋白家族的成员。在一个实施方案中，SIRT3 蛋白包括人 SIRT3 (GenBank 登记号 AAH01042, NP_036371 或 NP_001017524) 和小鼠 SIRT3 (GenBank 登记号 NP_071878) 蛋白和其等同物和片段。在另一个实施方案中，SIRT3 蛋白包括多肽，其包括由 GenBank 登记号 AAH01042、NP_036371、NP_001017524 或 NP_071878 中所列出的氨基酸序列组成的或基本上由其组成的序列。SIRT3 蛋白包括多肽，其包括所有或一部分

GenBank 登记号 AAH01042、NP_036371、NP_001017524 或 NP_071878 中列出的氨基酸序列；GenBank 登记号 AAH01042、NP_036371、NP_001017524 或 NP_071878 中列出的氨基酸序列，具有 1 至大约 2、3、5、7、10、15、20、30、50、75 或更多个保守氨基酸取代基；与 GenBank 登记号 AAH01042、NP_036371、NP_001017524 或 NP_071878 至少 60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的氨基酸序列，并其功能性片段。本发明的多肽也包括 GenBank 登记号 AAH01042、NP_036371、NP_001017524 或 NP_071878 的同系物（例如，直向同源物和侧向同源物）、变体或片段。在一个实施方案中，SIRT3 蛋白包括 SIRT3 蛋白的片段，其是通过用线粒体基质加工肽酶（MPP）和 / 或线粒体中间体肽酶（MIP）裂解而产生的。

[0041] 术语“全身给药”、“全身地给药”、“周围给药”和“周围地给药”是本领域公认的，并且是指非直接给药中枢神经系统主体组合物、治疗剂或其它物质的给药方式，以使其进入病人的全身，并因此进行代谢及其它类似的过程。

[0042] 本文中所述的术语“互变异构体”是本领域公知的术语，指的是氢原子即质子的有效迁移，并伴随单键和相邻双键的转换。当该术语在本文中用于描述一个化合物或一类化合物时，互变异构体包括化合物的任一部分或整个化合物例如化合物的单个取代基、化合物的多个取代基，或者例如整个化合物。例如，含有羟基取代的吡啶环 (A) 的化合物的互变异构体是酮-烯醇取代的环 (B) 的化合物：

[0043]



[0044] 术语“治疗剂”是本领域公认的，并且是指患者在患者中局部或全身性起作用的生物学、生理学或药理学活性物质的任何化学物质 (moiety)。该术语也是指在动物或人中用于诊断、治愈、减轻、治疗或预防疾病的任何物质，或改善合乎需要的身体或心理发育和 / 或症状的任何物质。

[0045] 术语“治疗效果”是本领域公认的，并且是指由药理学活性物质所引起的动物，尤其是哺乳动物，且更尤其是人的局部或全身效应。术语“治疗有效量”是指以适用于任何治疗的合理的效益 / 危险比例产生一些所需要的局部或全身效应的这种物质的数量。这种物质的治疗有效量可以变化，其取决于所治疗的患者和疾病状况，患者的体重和年龄，疾病状况的严重程度，给药方式，等等，本领域普通技术人员可以容易地确定这些因素。例如，在适用于这种治疗的合理效益 / 危险比例条件下，可以以产生预期效果的足够数量给药本文所描述的某些组合物。

[0046] “治疗”病症或疾病是指治愈以及改善病症或疾病的至少一种症状。

[0047] 术语“视力损伤”是指视力降低，经过治疗（例如手术），其常常只是部分可逆性的或不可逆的。尤其严重的视力缺陷称为“失明”或“视力丧失”，是指完全丧失视力，视力比 20/200 更差以致不能用校正镜片改善，或视野小于 20 度直径（10 度半径）。

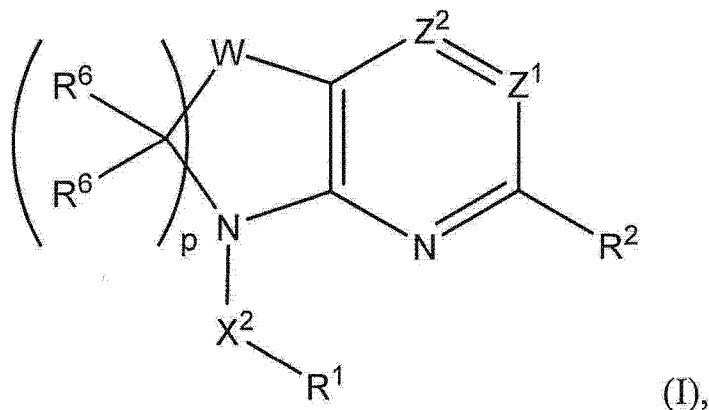
[0048] 2. 沉默调节蛋白调节剂

[0049] 在一方面，本发明提供了用于治疗 and / 或预防多种疾病和病症的新的沉默调节蛋白-调节化合物，包括所述疾病和病症，例如，与衰老或应激反应有关的疾病或病症，糖尿

病,肥胖症,神经变性疾病,眼睛疾病和病症,心血管疾病,血液凝固病症,炎症,癌和 / 或潮红,等等。提高沉默调节蛋白的水平和 / 或活性的沉默调节蛋白-调节化合物也可以用于治疗患者的受益于线粒体活性提高的疾病或病症,用于增强肌肉性能,用于提高肌肉 ATP 水平,或用于治疗或预防与缺氧或局部缺血有关的肌肉组织伤害。本文公开的其它化合物可以适合用于本文公开的药物组合物和 / 或一或多种方法。

[0050] 在一个实施方案中,本发明提供了结构式 (I) 的化合物:

[0051]



[0052] 其互变异构体或盐,其中:

[0053] 每个 Z^1 和 Z^2 独立地选自 N 和 CR, 其中:

[0054] Z^1 和 Z^2 中的至少一个为 CR ;和

[0055] 每个 R 独立地选自:氢、卤素、-OH、 $-C \equiv N$ 、氟取代的 C_1-C_2 烷基、-O- 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、-S- 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、 C_1-C_4 烷基、-O- (C_1-C_4) 烷基、-S- (C_1-C_4) 烷基; C_3-C_7 环烷基、-(C_1-C_2) 烷基 -N(R^3) (R^3)、-O- $CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、-O- (C_1-C_3) 烷基 -N(R^3) (R^3) 和 -N(R^3) (R^3);

[0056] W 选自: -O-、-NH-、-N(C_1-C_4 烷基)-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂- 和 -C(R^6) (R^6)-,

[0057] 每个 R^6 独立地选自:氢、 C_1-C_4 烷基和氟取代的 C_1-C_4 烷基,或者连接到同一碳原子上的两个 R^6 一起形成 = O,

[0058] R^1 选自碳环和杂环,其中 R^1 任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 $-C \equiv N$ 、 C_1-C_4 烷基、= O、 C_3-C_7 环烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、-O- R^3 、-S- R^3 、-(C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-N(R^3) (R^3)、-O- (C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-(C_1-C_4 烷基)-O- (C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-C(O)-N(R^3) (R^3) 和 -(C_1-C_4 烷基)-C(O)-N(R^3) (R^3), 且当 R^1 是苯基时, R^1 也任选被下列取代基取代: -O- (饱和的杂环)、-O- (氟取代的饱和的杂环)、 C_1-C_4 烷基-取代的饱和的杂环、3,4-亚甲基二氧基、氟取代的 3,4-亚甲基二氧基、3,4-亚乙基二氧基或氟取代的 3,4-亚乙基二氧基,

[0059] R^2 选自碳环和杂环,其中 R^2 任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 $-C \equiv N$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、-O- R^3 、-S- R^3 、-SO₂- R^3 、= O、-(C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-N(R^3) (R^3)、-O- (C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-(C_1-C_4 烷基)-O- (C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、C(O)-N(R^3) (R^3)、-(C_1-C_4 烷基)-C(O)-N(R^3) (R^3)、-O- 苯基、苯基,和第二个杂环,且当 R^2 是苯基时, R^2 也任选被下列取代基取代: -O- (饱和的杂环)、3,4-亚甲基二氧基、氟取代的 3,4-亚甲基二氧基、3,4-亚乙基二氧基或氟取代的 3,4-亚乙基二氧基,其

中 R^2 的任何苯基、饱和的杂环或第二个杂环取代基任选被下列取代基取代：卤素、 $-C \equiv N$ 、 C_1-C_4 烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、 $-O-$ 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S-$ 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、 $-NH-(C_1-C_4)$ 烷基和 $-N-(C_1-C_4)_2$ 烷基；

[0060] 每个 R^3 独立地选自：氢和 $-C_1-C_4$ 烷基；或者

[0061] 两个 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成任选包含一个另外的选自下列的杂原子的 4- 至 8- 元饱和的杂环： N 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 和 O ，其中：

[0062] 当 R^3 为烷基时，该烷基任选被一个或多个选自 $-OH$ 、氟、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ 或 $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ 的取代基取代，并且

[0063] 当两个 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成 4- 至 8- 元饱和的杂环时，该饱和的杂环在任何碳原子上任选被 $-OH$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基、氟、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ 或 $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ 所取代；且在任何可取代的氮原子上任选被氢、 $-C_1-C_4$ 烷基、氟取代的 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_2-O-CH_3$ 所取代；

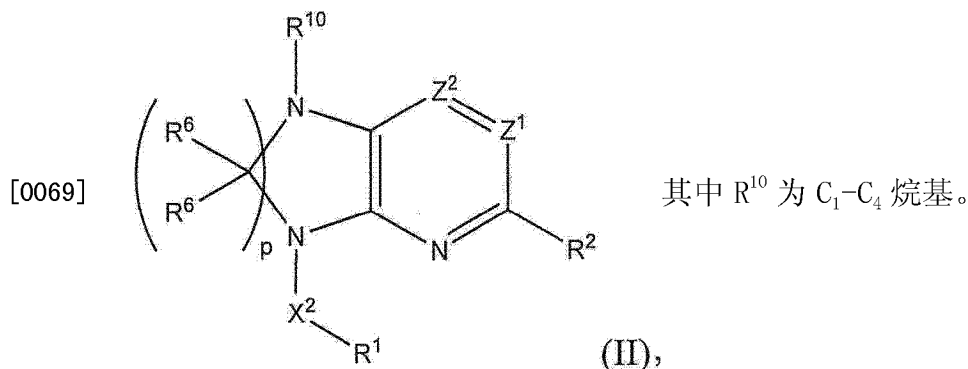
[0064] p 为 1、2 或 3；

[0065] X^2 选自： $-C(=O)-\dagger$ 、 $-C(=O)-O\dagger$ 、 $-C(=O)-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-S(=O)-\dagger$ 、 $-S(=O)_2-\dagger$ 、 $-S(=O)-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-S(=O)_2-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-C(=S)-\dagger$ 、 $-C(=S)-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-C(=O)-NH-\dagger$ 、 $-C(=S)-NH-\dagger$ 、 $-S(=O)-NH-\dagger$ 、 $-S(=O)_2-NH-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-NH-\dagger$ 、 $-C(=NR^4)-NH-\dagger$ 、 $-C(=O)-NH-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-NH-C(O)-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-C(=S)-NH-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-S(O)-NH-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-S(O)_2-NH-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-O-C(=O)-NH-\dagger$ 和 $-CR^4R^5-NH-C(=O)-O-\dagger$ ；

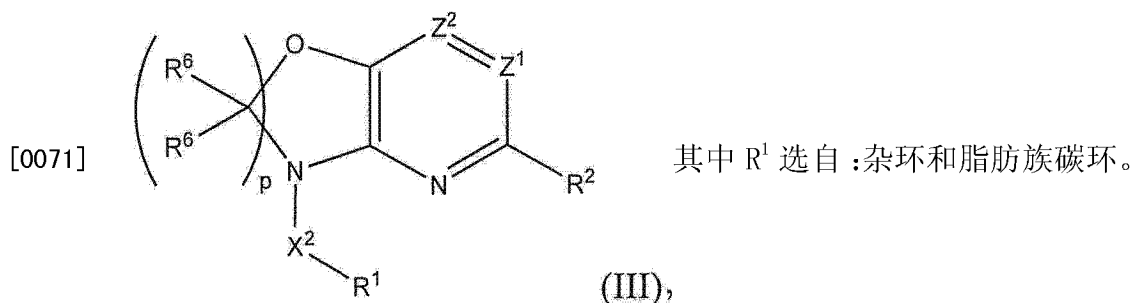
[0066] \dagger 代表 X^2 与 R^1 键合的位置；和

[0067] 每个 R^4 和 R^5 独立地选自：氢、 C_1-C_4 烷基、 $-CF_3$ 和 (C_1-C_3) 烷基)- CF_3 。

[0068] 结构式 (I) 的化合物可由结构式 (II) 表示：

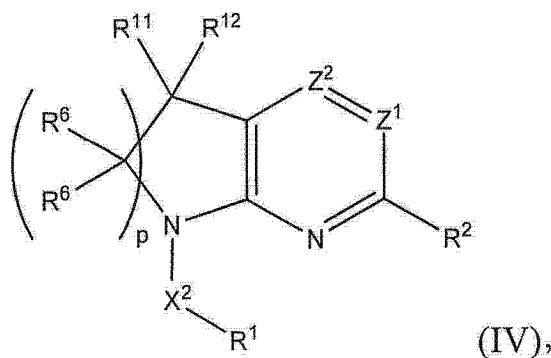


[0070] 结构式 (I) 的化合物也可由结构式 (III) 表示：



[0072] 在一个实施方案中,本发明提供了结构式 (IV) 表示的化合物:

[0073]



[0074] 其互变异构体或盐,其中:

[0075] 每个 Z^1 和 Z^2 独立地选自 N 和 CR, 其中:

[0076] Z^1 和 Z^2 中的至少一个为 CR; 和

[0077] 每个 R 独立地选自: 氢、卤素、-OH、 $-C \equiv N$ 、氟取代的 C_1-C_2 烷基、-O- 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、-S- 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、 C_1-C_4 烷基、-O- (C_1-C_4) 烷基、-S- (C_1-C_4) 烷基; C_3-C_7 环烷基、 $-(C_1-C_2)$ 烷基- $N(R^3)$ (R^3)、 $-O-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O-(C_1-C_3)$ 烷基- $N(R^3)$ (R^3) 和 $-N(R^3)$ (R^3);

[0078] R^{11} 选自卤素, 并且 R^{12} 选自: 氢、卤素、 C_1-C_4 烷基和氟取代的 C_1-C_4 烷基,

[0079] 每个 R^6 独立地选自: 氢、 C_1-C_4 烷基和氟取代的 C_1-C_4 烷基, 或者连接到同一碳原子上的两个 R^6 一起形成 $=O$,

[0080] R^1 选自碳环和杂环, 其中 R^1 任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 $-C \equiv N$ 、 C_1-C_4 烷基、 $=O$ 、 C_3-C_7 环烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、 $-O-R^3$ 、 $-S-R^3$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3)$ (R^3)、 $-N(R^3)$ (R^3)、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3)$ (R^3)、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3)$ (R^3)、 $-C(O)-N(R^3)$ (R^3)、和 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)-N(R^3)$ (R^3), 且当 R^1 是苯基时, R^1 也任选被下列取代基取代: $-O-$ (饱和的杂环)、 $-O-$ (氟取代的饱和的杂环)、 C_1-C_4 烷基-取代的饱和的杂环、3,4-亚甲基二氧基、氟取代的 3,4-亚甲基二氧基、3,4-亚乙基二氧基或氟取代的 3,4-亚乙基二氧基,

[0081] R^2 选自碳环和杂环, 其中 R^2 任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 $-C \equiv N$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、 $-O-R^3$ 、 $-S-R^3$ 、 $-SO_2-R^3$ 、 $=O$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3)$ (R^3)、 $-N(R^3)$ (R^3)、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3)$ (R^3)、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3)$ (R^3)、 $-C(O)-N(R^3)$ (R^3)、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)-N(R^3)$ (R^3)、 $-O-$ 苯基、苯基和第二个杂环, 且当 R^2 是苯基时, R^2 也任选被下列取代基取代: $-O-$ (饱和的杂环)、3,4-亚甲基二氧基、氟取代的 3,4-亚甲基二氧基、3,4-亚乙基二氧基或氟取代的 3,4-亚乙基二氧基, 其中 R^2 的任何苯基、饱和的杂环或第二个杂环取代基任选被下列取代基取代: 卤素、 $-C \equiv N$ 、 C_1-C_4 烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、-O- 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、-O- (C_1-C_4) 烷基、-S- (C_1-C_4) 烷基、-S- 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、 $-NH-(C_1-C_4)$ 烷基和 $-N-(C_1-C_4)_2$ 烷基;

[0082] 每个 R^3 独立地选自: 氢和 $-C_1-C_4$ 烷基; 或者

[0083] 两个 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成任选包含一个另外的选自下列的杂原子的 4- 至 8- 元饱和的杂环: N、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 和 O, 其中:

[0084] 当 R^3 为烷基时, 该烷基任选被一个或多个选自 -OH、氟、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)$ 烷

基)、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ 或 $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ 的取代基取代, 并且

[0085] 当两个 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成 4- 至 8- 元饱和的杂环时, 该饱和的杂环在任何碳原子上任选被 $-OH$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基、氟、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ 或 $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ 所取代; 且在任何可取代的氮原子上任选被氢、 $-C_1-C_4$ 烷基、氟取代的 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_2-O-CH_3$ 所取代;

[0086] p 为 1、2 或 3; 和

[0087] X^2 选自: $-C(=O)-\dagger$ 、 $-C(=O)-O\dagger$ 、 $-C(=O)-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-S(=O)-\dagger$ 、 $-S(=O)_2-\dagger$ 、 $-S(=O)-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-S(=O)_2-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-C(=S)-\dagger$ 、 $-C(=S)-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-C(=O)-NH-\dagger$ 、 $-C(=S)-NH-\dagger$ 、 $-S(=O)-NH-\dagger$ 、 $-S(=O)_2-NH-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-NH-\dagger$ 、 $-C(=NR^4)-NH-\dagger$ 、 $-C(=O)-NH-CR^4R^5-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-NH-C(O)-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-C(=S)-NH-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-S(O)-NH-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-S(O)_2-NH-\dagger$ 、 $-CR^4R^5-O-C(=O)-NH-\dagger$ 和 $-CR^4R^5-NH-C(=O)-O-\dagger$, 其中:

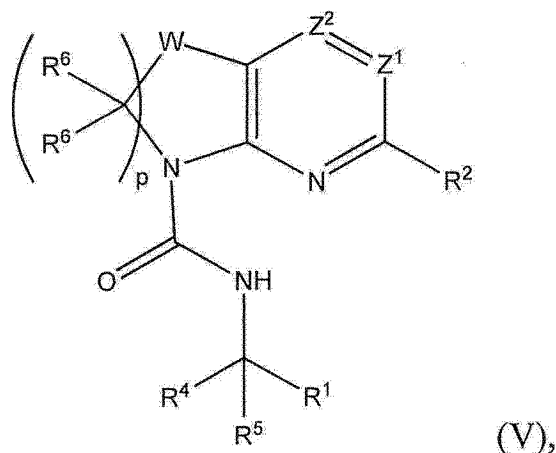
[0088] \dagger 代表 X^2 与 R^1 键合的位置; 和

[0089] 每个 R^4 和 R^5 独立地选自: 氢、 C_1-C_4 烷基、 $-CF_3$ 和 $(C_1-C_3 \text{ 烷基})-CF_3$ 。

[0090] 结构式 (IV) 表示的化合物可具有每个选自卤素的 R^{11} 和 R^{12} 。例如, 每个 R^{11} 和 R^{12} 可为氟。

[0091] 在另一实施方案中, 本发明提供了由结构式 (V) 表示的化合物:

[0092]



[0093] 其互变异构体或盐, 其中:

[0094] 每个 Z^1 和 Z^2 独立地选自 N 和 CR, 其中:

[0095] Z^1 和 Z^2 中的至少一个为 CR; 和

[0096] 每个 R 独立地选自: 氢、卤素、 $-OH$ 、 $-C \equiv N$ 、氟取代的 C_1-C_2 烷基、 $-O-$ 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、 $-S-$ 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、 C_1-C_4 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S-(C_1-C_4)$ 烷基; C_3-C_7 环烷基、 $-(C_1-C_2)$ 烷基 $-N(R^3)(R^3)$ 、 $-O-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O-(C_1-C_3)$ 烷基 $-N(R^3)(R^3)$ 、和 $-N(R^3)(R^3)$;

[0097] W 选自: $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 和 $-C(R^6)(R^6)-$, 并且

[0098] 每个 R^6 独立地选自: 氢、卤素、 C_1-C_4 烷基和氟取代的 C_1-C_4 烷基, 或者连接到同一碳原子上的两个 R^6 一起形成 $=O$,

[0099] R^1 选自碳环和杂环, 其中 R^1 任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 $-C \equiv N$ 、 C_1-C_4 烷基、 $=O$ 、 C_3-C_7 环烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、 $-O-R^3$ 、 $-S-R^3$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3)(R^3)$ 、 $-N(R^3)(R^3)$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3)(R^3)$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3)(R^3)$ 、 $-C(O)-N(R^3)(R^3)$ 、和 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)-N(R^3)(R^3)$, 且当 R^1 是苯基时, R^1 也任选被下列取代基取代: $-O-$ (饱和的杂环)、 $-O-$ (氟取代的饱和的杂环)、 C_1-C_4 烷基-取代的饱和的杂环、3,4-亚甲基二氧基、氟取代的 3,4-亚甲基二氧基、3,4-亚乙基二氧基或氟取代的 3,4-亚乙基二氧基,

[0100] R^2 选自碳环和杂环, 其中 R^2 任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 $-C \equiv N$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、 $-O-R^3$ 、 $-S-R^3$ 、 $-SO_2-R^3$ 、 $=O$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3)(R^3)$ 、 $-N(R^3)(R^3)$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3)(R^3)$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3)(R^3)$ 、 $-C(O)-N(R^3)(R^3)$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)-N(R^3)(R^3)$ 、 $-O-$ 苯基、苯基, 和第二个杂环, 且当 R^2 是苯基时, R^2 也任选被下列取代基取代: $-O-$ (饱和的杂环)、3,4-亚甲基二氧基、氟取代的 3,4-亚甲基二氧基、3,4-亚乙基二氧基或氟取代的 3,4-亚乙基二氧基, 其中 R^2 的任何苯基、饱和的杂环或第二个杂环取代基任选被下列取代基取代: 卤素、 $-C \equiv N$ 、 C_1-C_4 烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、 $-O-$ 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-S-$ 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、 $-NH-(C_1-C_4)$ 烷基和 $-N-(C_1-C_4)_2$ 烷基;

[0101] 每个 R^3 独立地选自: 氢和 $-C_1-C_4$ 烷基; 或者

[0102] 两个 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成任选包含一个另外的选自下列的杂原子的 4- 至 8- 元饱和的杂环: N 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 和 O , 其中:

[0103] 当 R^3 为烷基时, 该烷基任选被一个或多个选自 $-OH$ 、氟、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ 和 $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ 的取代基取代, 并且

[0104] 当两个 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成 4- 至 8- 元饱和的杂环时, 该饱和的杂环在任何碳原子上任选被 $-OH$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基、氟、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ 或 $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ 所取代; 且在任何可取代的氮原子上任选被氢、 $-C_1-C_4$ 烷基、氟取代的 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_2-O-CH_3$ 所取代;

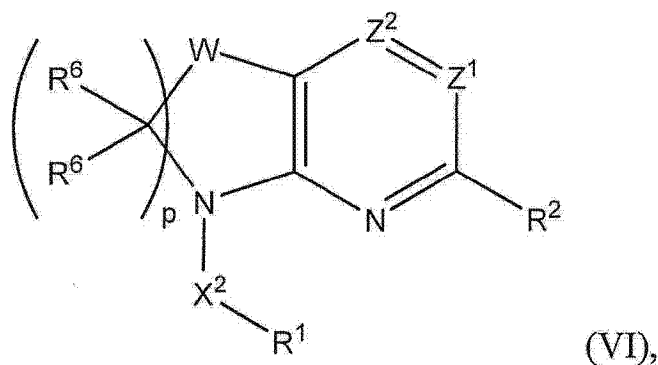
[0105] p 为 1、2 或 3; 和

[0106] R^4 和 R^5 一起形成 3- 至 6- 元饱和的碳环或杂环。

[0107] 对于由结构式 (V) 所表示的化合物, R^4 和 R^5 可一起形成碳环。例如, R^4 和 R^5 可一起形成环丙基环。

[0108] 在另一实施方案中, 本发明提供了由结构式 (VI) 表示的化合物:

[0109]



[0110] 其互变异构体或盐,其中:

[0111] 每个 Z^1 和 Z^2 独立地选自 N 和 CR,其中:

[0112] Z^1 和 Z^2 中的至少一个为 CR;和

[0113] 每个 R 独立地选自:氢、卤素、-OH、-C≡N、氟取代的 C_1-C_2 烷基、-O- 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、-S- 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、 C_1-C_4 烷基、-O- (C_1-C_4) 烷基、-S- (C_1-C_4) 烷基; C_3-C_7 环烷基、-(C_1-C_2) 烷基 -N(R^3) (R^3)、-O-CH₂CH(OH)CH₂OH、-O- (C_1-C_3) 烷基 -N(R^3) (R^3) 和 -N(R^3) (R^3);

[0114] W 选自:-O-、-NH-、-N(C_1-C_4 烷基)-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂- 和 -C(R^6) (R^6)-,并且

[0115] 每个 R^6 独立地选自:氢、卤素、 C_1-C_4 烷基和氟取代的 C_1-C_4 烷基,或者连接到同一碳原子上的两个 R^6 一起形成 = O,

[0116] R^1 选自碳环和杂环,其中 R^1 被螺双环取代,且 R^1 任选进一步被一个或多个独立地选自下列的取代基取代:卤素、-C≡N、 C_1-C_4 烷基、= O、 C_3-C_7 环烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、-O- R^3 、-S- R^3 、-(C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-N(R^3) (R^3)、-O- (C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-(C_1-C_4 烷基)-O- (C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-C(O)-N(R^3) (R^3) 和 -(C_1-C_4 烷基)-C(O)-N(R^3) (R^3),且当 R^1 是苯基时, R^1 也任选进一步被下列取代基取代:-O-(饱和的杂环)、-O-(氟取代的饱和的杂环)、 C_1-C_4 烷基-取代的饱和的杂环、3,4-亚甲基二氧基、氟取代的 3,4-亚甲基二氧基、3,4-亚乙基二氧基或氟取代的 3,4-亚乙基二氧基;

[0117] R^2 选自碳环和杂环,其中 R^2 任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代:卤素、-C≡N、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、-O- R^3 、-S- R^3 、-SO₂- R^3 、= O、-(C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-N(R^3) (R^3)、-O- (C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-(C_1-C_4 烷基)-O- (C_1-C_4 烷基)-N(R^3) (R^3)、-C(O)-N(R^3) (R^3)、-(C_1-C_4 烷基)-C(O)-N(R^3) (R^3)、-O- 苯基、苯基和第二个杂环,且当 R^2 是苯基时, R^2 也任选被下列取代基取代:-O-(饱和的杂环)、3,4-亚甲基二氧基、氟取代的 3,4-亚甲基二氧基、3,4-亚乙基二氧基或氟取代的 3,4-亚乙基二氧基,其中 R^2 的任何苯基、饱和的杂环或第二个杂环取代基任选被下列取代基取代:卤素、-C≡N、 C_1-C_4 烷基、氟取代的 C_1-C_2 烷基、-O- 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、-O- (C_1-C_4) 烷基、-S- (C_1-C_4) 烷基、-S- 氟取代的 (C_1-C_2) 烷基、-NH- (C_1-C_4) 烷基和 -N- (C_1-C_4)₂ 烷基;

[0118] 每个 R^3 独立地选自:氢和 - C_1-C_4 烷基;或者

[0119] 两个 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成任选包含一个另外的选自下列的杂原子的 4- 至 8- 元饱和的杂环:N、S、S(=O)、S(=O)₂ 和 O,其中:

[0120] 当 R^3 为烷基时,该烷基任选被一个或多个选自 -OH、氟、-NH₂、-NH(C_1-C_4 烷基)、-N(C_1-C_4 烷基)₂、-NH(CH₂CH₂OCH₃) 和 -N(CH₂CH₂OCH₃)₂ 的取代基取代,并且

[0121] 当两个 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成 4- 至 8- 元饱和的杂环时,该饱和的杂环在任何碳原子上任选被 -OH、- C_1-C_4 烷基、氟、-NH₂、-NH(C_1-C_4 烷基)、-N(C_1-C_4 烷基)₂、-NH(CH₂CH₂OCH₃) 或 -N(CH₂CH₂OCH₃)₂ 所取代;且在任何可取代的氮原子上任选被氢、- C_1-C_4 烷基、氟取代的 C_1-C_4 烷基或 -(CH₂)₂-O-CH₃ 所取代;

[0122] p 为 1、2 或 3;和

[0123] X^2 选自:-C(=O)-†、-C(=O)-O†、-C(=O)-CR⁴R⁵-†、-S(=O)-†、-S(=O)₂-†、

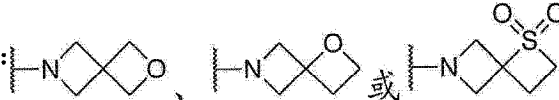
-S(=O)-CR⁴R⁵-†、-S(=O)₂-CR⁴R⁵-†、-C(=S)-†、-C(=S)-CR⁴R⁵-†、-C(=O)-NH-†、
-C(=S)-NH-†、-S(=O)-NH-†、-S(=O)₂-NH-†、-CR⁴R⁵-NH-†、-C(=NR⁴)-NH-†、
-C(=O)-NH-CR⁴R⁵-†、-CR⁴R⁵-NH-C(O)-†、-CR⁴R⁵-C(=S)-NH-†、
-CR⁴R⁵-S(O)-NH-†、-CR⁴R⁵-S(O)₂-NH-†、-CR⁴R⁵-O-C(=O)-NH-† 和
-CR⁴R⁵-NH-C(=O)-O-†,其中:


[0124] †代表 X² 与 R¹ 键合的位置;和

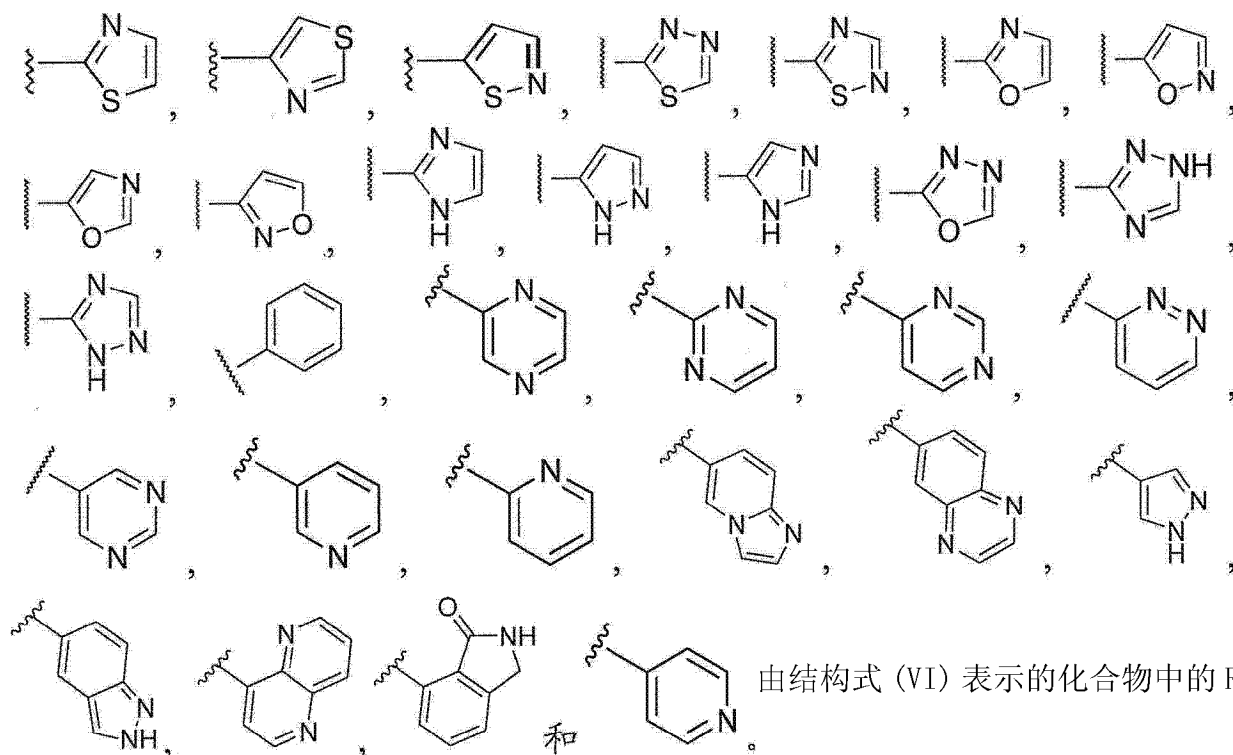
[0125] 每个 R⁴ 和 R⁵ 独立地选自:氢、C₁-C₄ 烷基、-CF₃ 和 (C₁-C₃ 烷基)-CF₃, 且当 X² 为 -C(=O)-NH-CR⁴R⁵-†时, R⁴ 和 R⁵ 也可一起形成 3- 至 6- 元饱和的碳环或杂环。

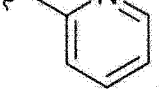
[0126] 在一些实施方案中, 对于由结构式 (VI) 表示的化合物, 当 X² 为 -C(=O)-NH-CR⁴R⁵-†时, R⁴ 和 R⁵ 可一起形成碳环。例如, R⁴ 和 R⁵ 可一起形成环丙基环。

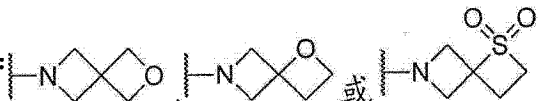
[0127] 对于由结构式 (VI) 表示的化合物, 该螺双环可为 4-4 杂双环。在一些实施方案中,

该 4-4 杂双环由结构:  代表。

[0128] 在一些实施方案中, 其中 R¹ 被螺双环取代, R¹ 选自: 



可为吡啶基。在一些实施方案中, R¹ 为  其被螺双环取代。在一些实施方案中, R¹

为被下列基团之一取代的吡啶基: 

[0129] 除非另外指明或者在所述结构式范围外,可将下面实施方案中的每个应用于式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)中的任一个。在那些情况下,若该结构需要特定的取代基(例如在式(VI)中 R^1 上的螺双环),应当理解下面的基团代表与特定的取代基相连的合适的基团,因此保留在通式所表示的化合物中。

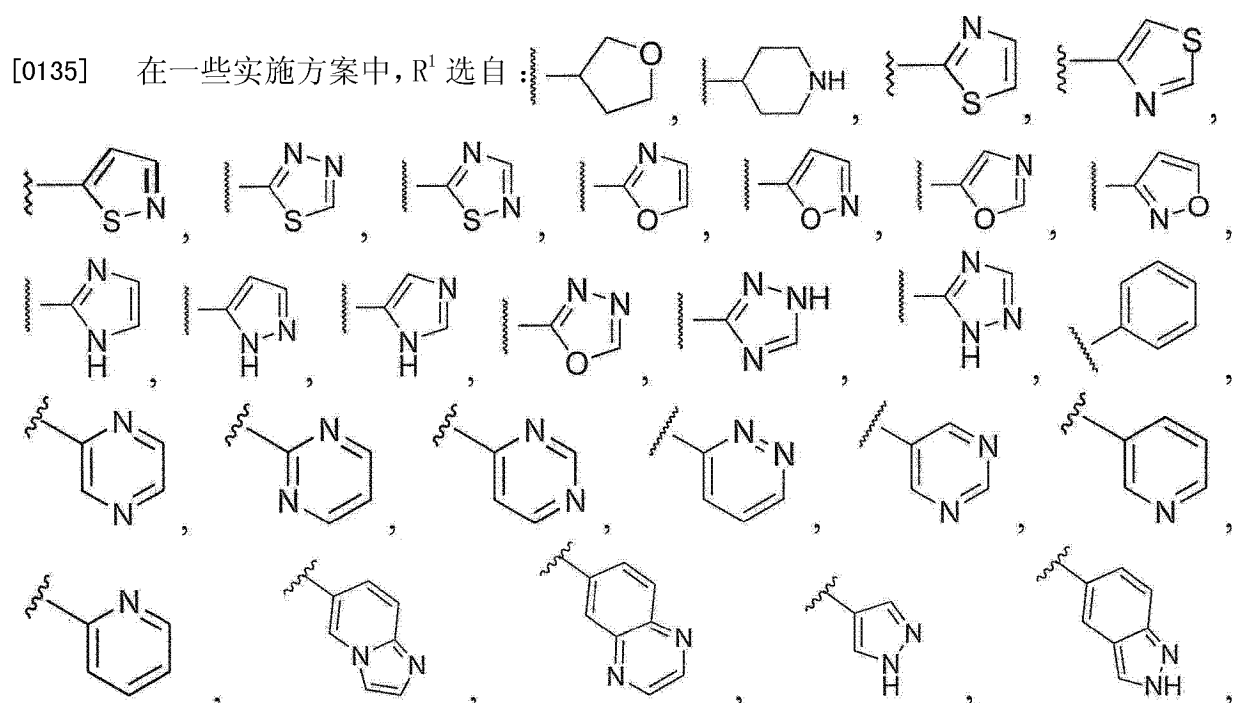
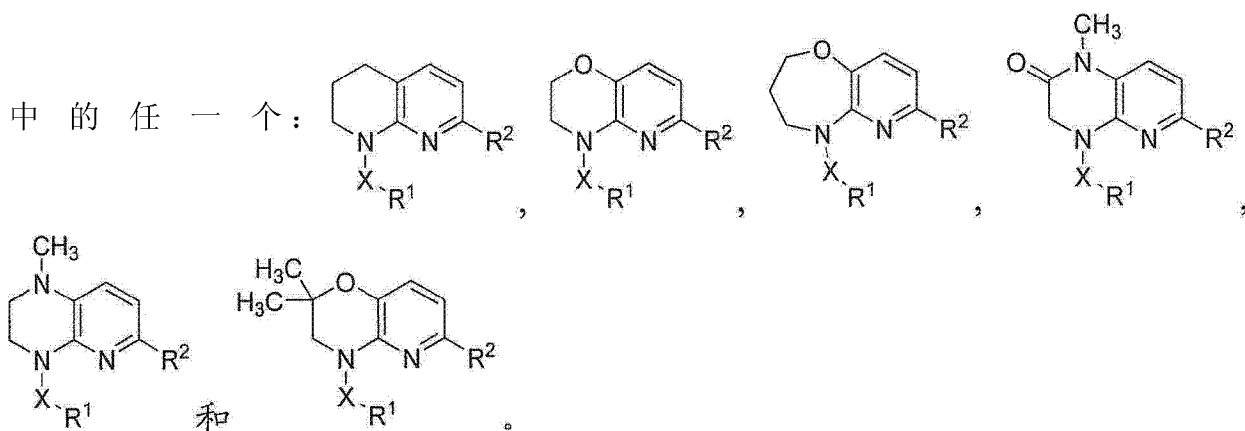
[0130] 在一些实施方案中,W为 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})$ 或 $-C(R^6)(R^6)-$ 。在一些实施方案中,W选自: $-N(C_1-C_4\text{烷基})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 和 $-C(R^6)(R^6)-$ 。

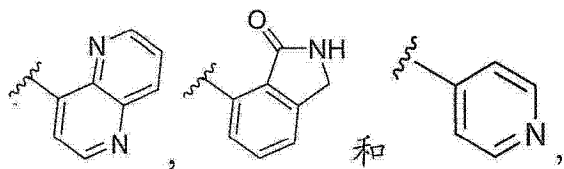
[0131] 在一些实施方案中, R^1 选自:杂环和脂肪族碳环。在一些实施方案中, R^1 选自除苯基外的芳基,例如萘基。在一些实施方案中, R^1 选自杂环,例如杂芳基。

[0132] 在一些实施方案中, Z^1 和 Z^2 各自为CR,特别是CH。

[0133] 在一些实施方案中, R^6 为 $-H$ 或 $-CH_3$,或者两个 R^6 一起形成 $=O$ 。在具体的实施方案中,每个 R^6 为 $-H$ 。

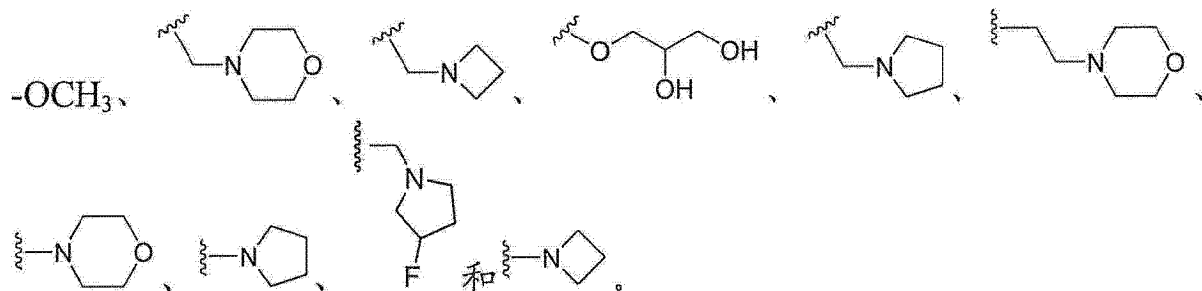
[0134] 在具体的实施方案中,选择W、 Z^1 、 Z^2 和 R^6 使得该化合物选自下列结构式



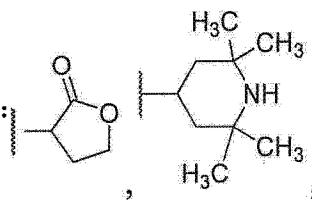


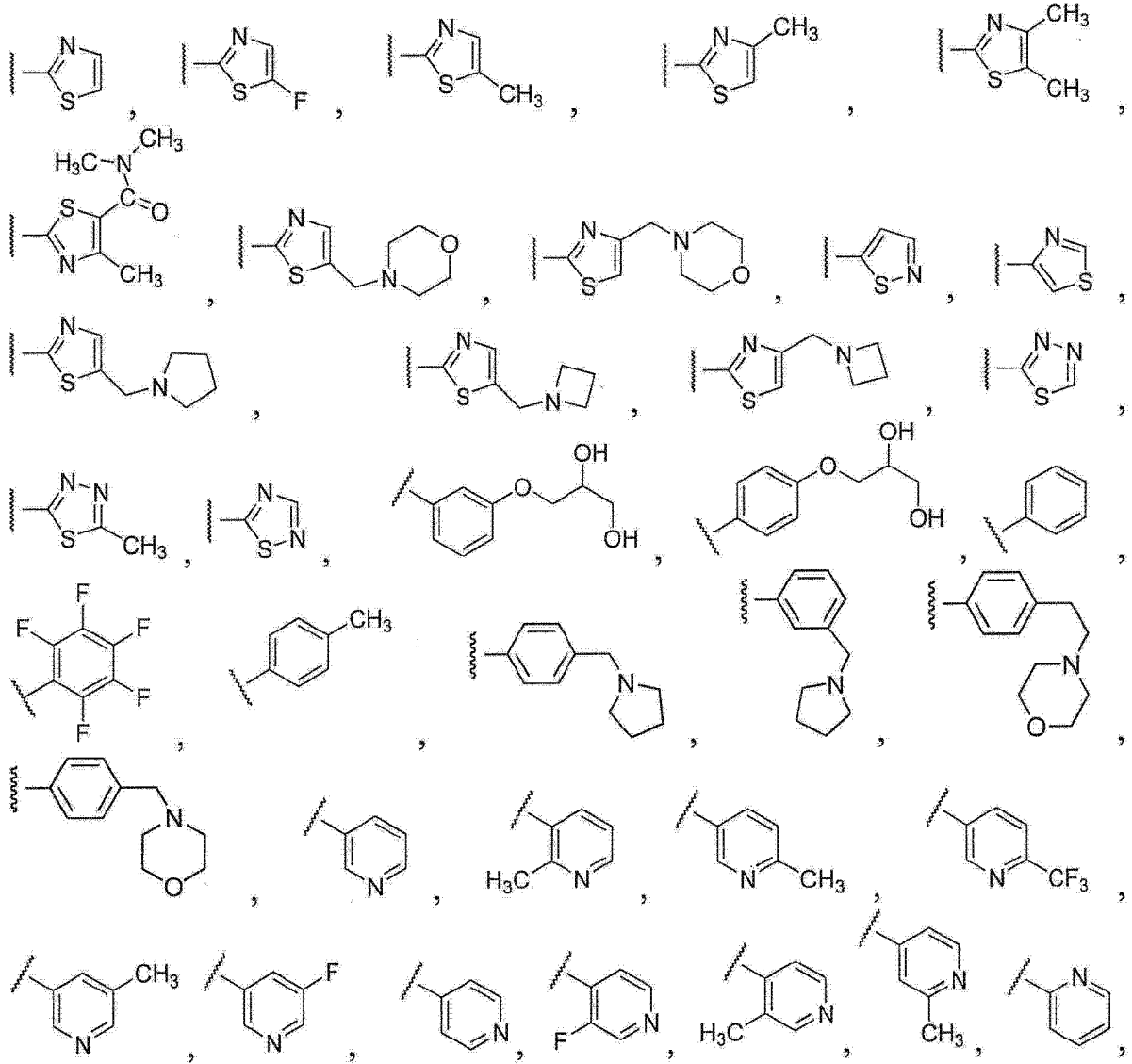
其中 R^1 任选被一个或多个独立地选自下列的

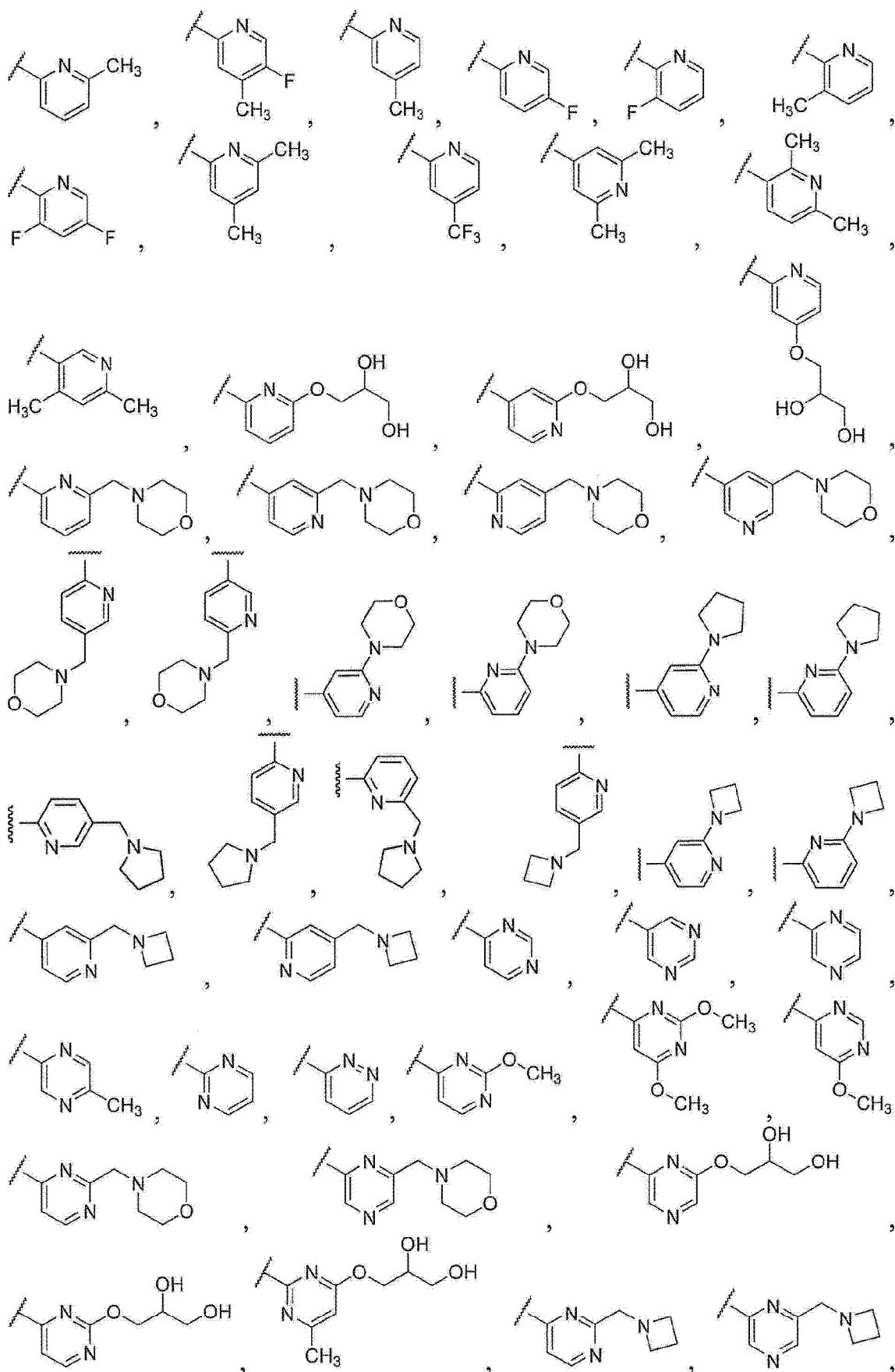
取代基取代：卤素、 C_1 - C_4 烷基、氟取代的 C_1 - C_2 烷基、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3)(R^3)$ 、 $-N(R^3)(R^3)$ 、 $-C(O)-N(R^3)(R^3)$ 、 $=O$ 和 $-O-R^3$ 。在所述的一些实施方案中， R^1 被一个或多个独立地选自下列的取代基所取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、

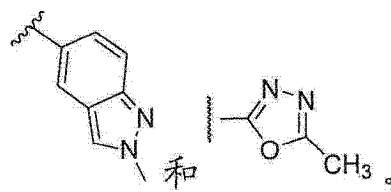
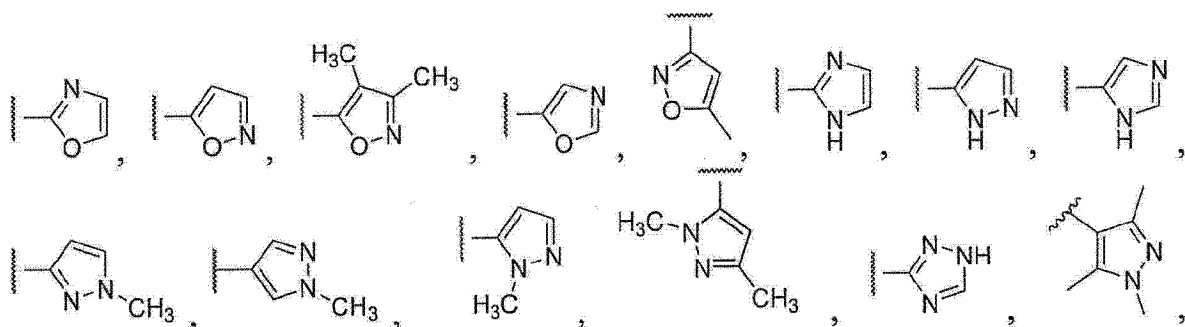


[0136] 在结构式 (I) 的化合物的具体实施方案中， R^1 选自：

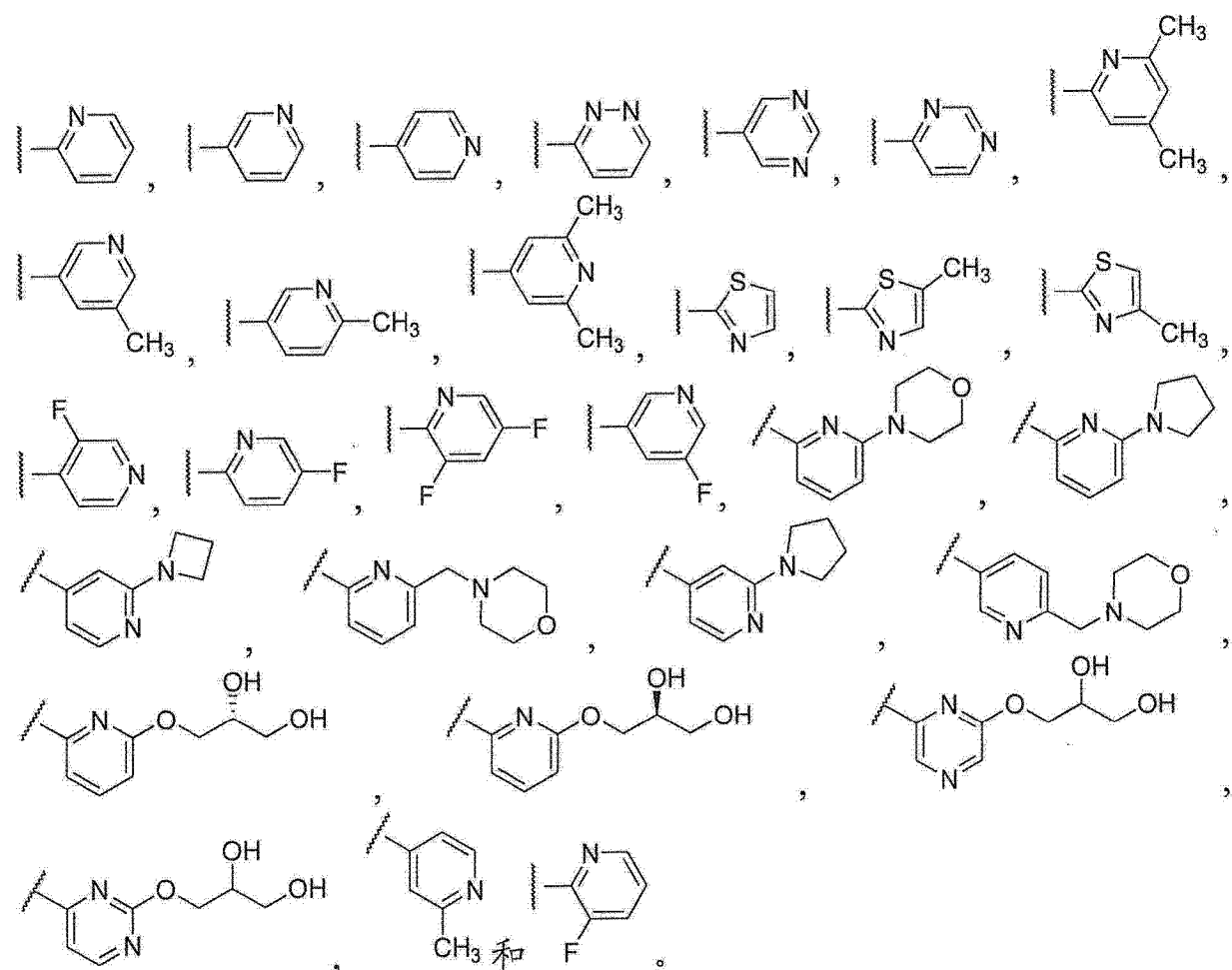




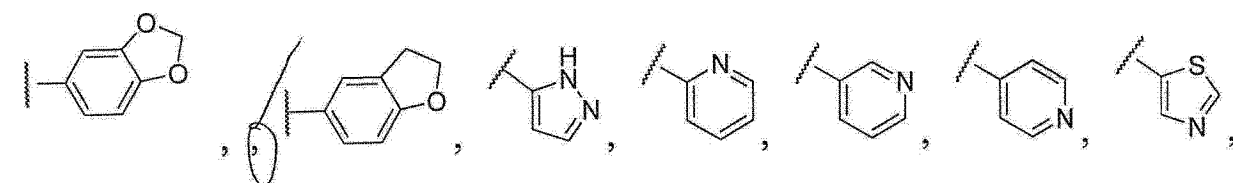


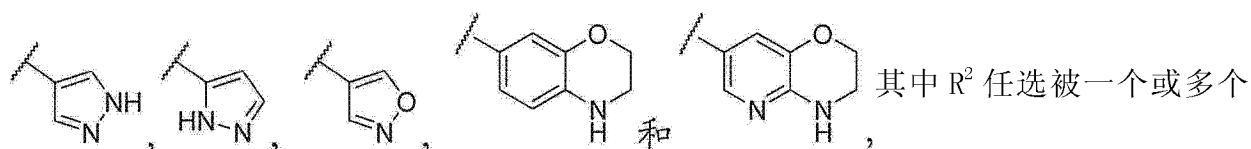


在结构式 (I) 的更具体的实施方案中, R¹ 选自:

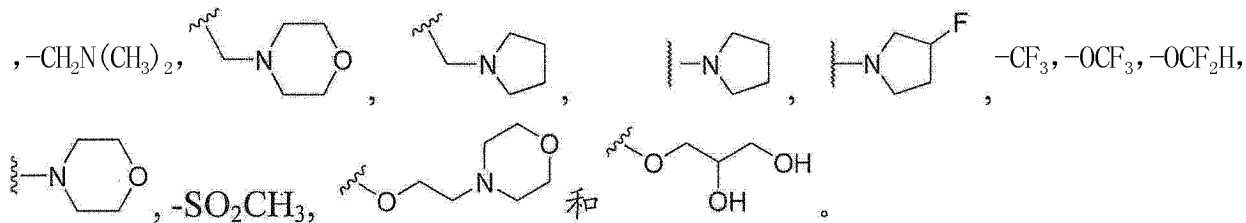


[0137] 在结构式 (I) 的化合物的一些实施方案中, R² 选自:

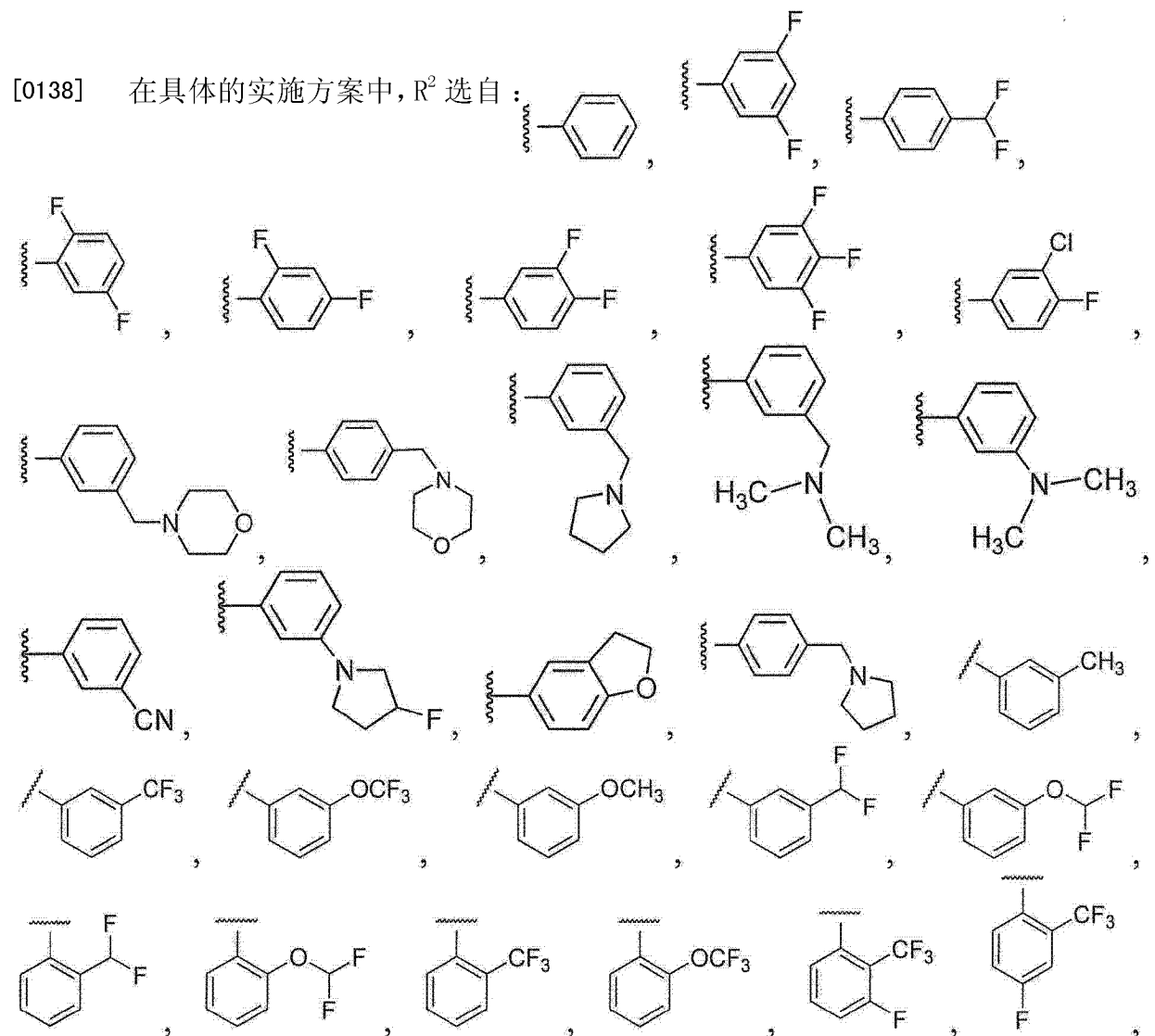


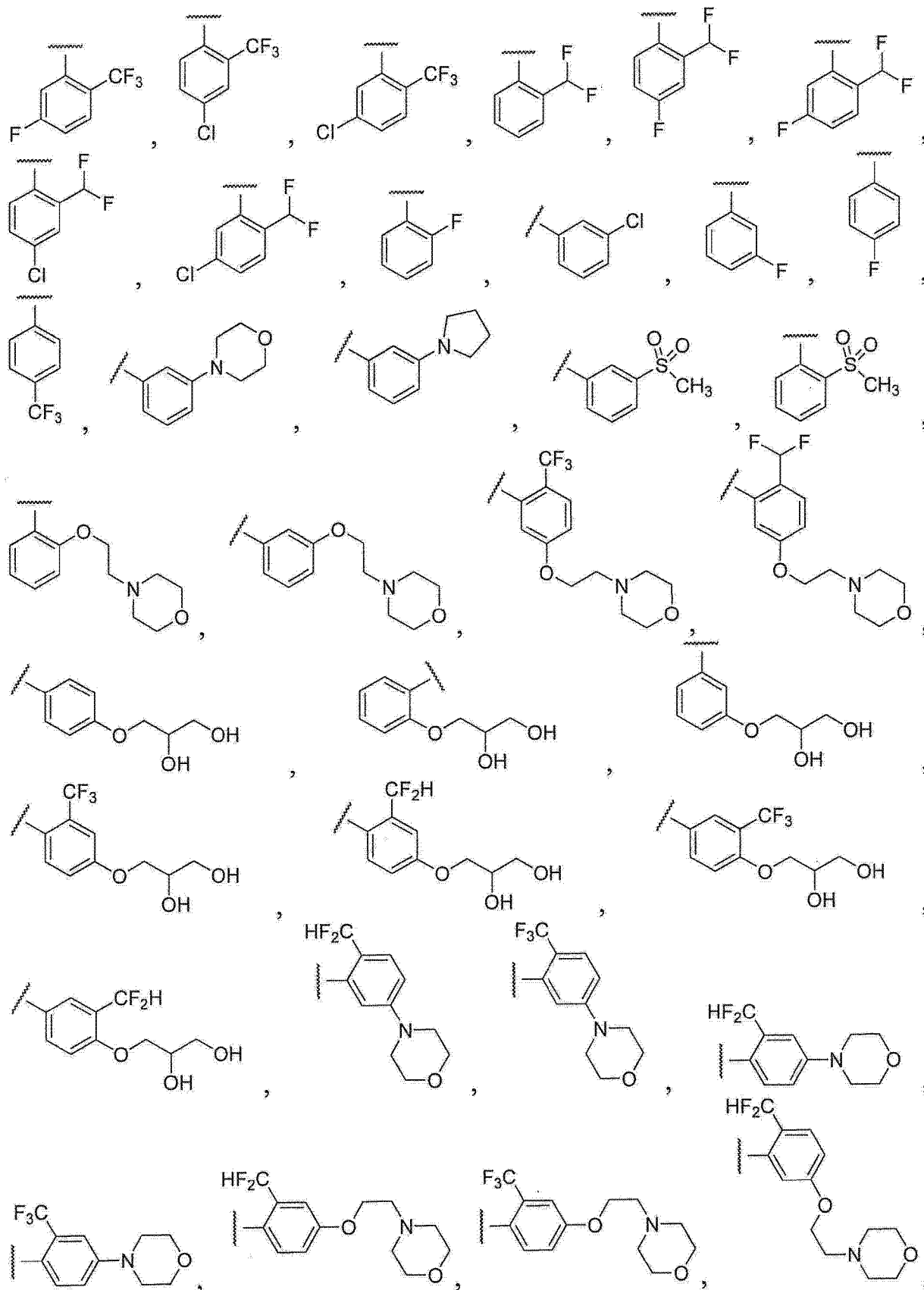


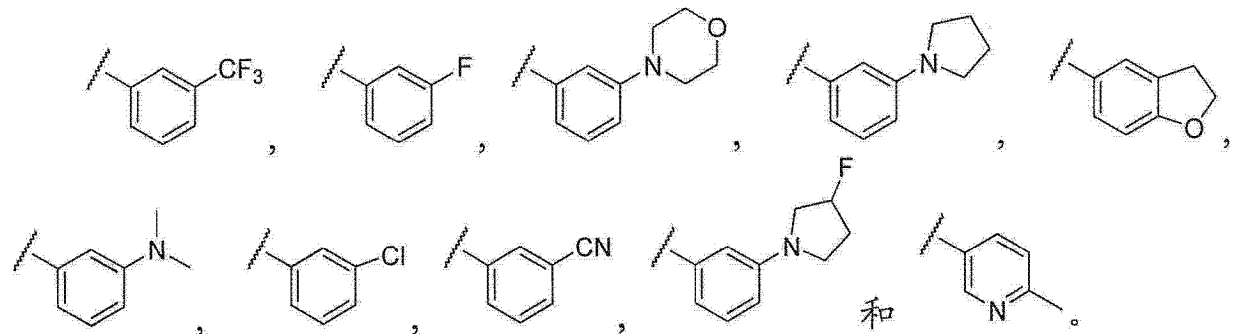
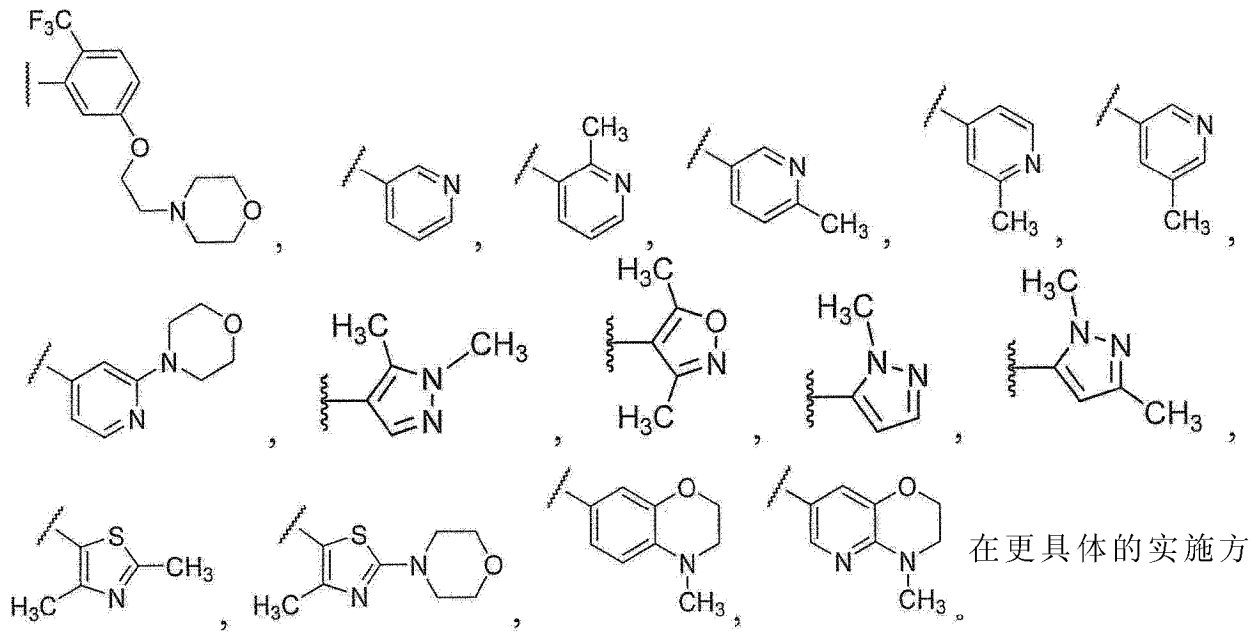
独立地选自下列的取代基取代：卤素、 C_1-C_4 烷基、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3)$ (R^3)、氟取代的 C_1-C_2 烷基、 $-O-R^3$ 、 $-SO_2-R^3$ 、 $-N(R^3)$ (R^3) 和 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^3)$ (R^3)。在一些实施方案中， R^2 任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：



[0138] 在具体的实施方案中， R^2 选自：







[0139] 在一些实施方案中, X^2 为 $-C(=O)-NH-$ 。

[0140] 在一些实施方案中, 选择 R^1 、 R^2 、 W 、 X^2 、 Z^1 和 Z^2 以具有上述具体结构式中的一个、两个、三个、四个、五个或六个。例如, 可以选择 W 、 R^6 、 Z^1 和 Z^2 以具有如上所示的六个具体结构式之一, 其中 X^2 为 $-C(=O)-NH-$, 以及 R^1 和 R^2 为如上所示的特定结构中的任一个。

[0141] 下述实施方案应用于结构式 (I)-(VI) 中任一的化合物。

[0142] 本发明化合物, 包括本发明新化合物, 也可以用于本文记载的方法中。

[0143] 本文所述的化合物及其盐也可以它们相应的水合物 (如半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物) 和溶剂合物形式存在。用于制备溶剂合物和水合物的合适溶剂通常可以由技术熟练人员选择。

[0144] 本发明化合物和其盐可以以非晶形或晶体 (包括共晶体和多晶型物) 形式存在。

[0145] 本发明的沉默调节蛋白调节化合物可以有利地调节沉默调节蛋白的水平和 / 或活性, 尤其是沉默调节蛋白的脱乙酰基酶活性。

[0146] 独立地或除了上述性能之外, 在有效调节沉默调节蛋白 (例如 SIRT1 和 / 或 SIRT3 蛋白) 的脱乙酰基活性的化合物浓度下, 本发明的某些沉默调节蛋白调节化合物基本上不具有或多种下列活性: 抑制 PI3- 激酶, 抑制醛糖还原酶, 抑制酪氨酸激酶, EGFR 酪氨酸激酶的转移活化, 冠状动脉扩张或解痉活性。

[0147] 烷基为完全饱和的直链或支链烃基。通常, 直链或支链烷基具有 1 至约 20 个碳原

子,优选 1 至约 10 个碳原子。直链和支链烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基和辛基。 C_1-C_4 直链或支链烷基也称为“低级烷基”。

[0148] 本文中所述的术语“碳环”和“碳环的”指的是其中每个环原子为碳的饱和或不饱和的环。碳环包括 5-7 元单环和 8-12 元双环。双环碳环中的每个环可选自饱和的环、不饱和的环和芳香环。在示例性的实施方案中,芳香环例如苯环可与饱和的或不饱和的环例如环己烷、环戊烷或环己烯稠合。在价键允许的情况下,饱和的、不饱和的和芳香的双环的任何组合包括在碳环的定义中。示例性的碳环包括环戊基,环己基,环己烯基,金刚烷基,苯基和萘基。

[0149] 环烷基是完全饱和的碳环。环烷基的实例包括环戊基,环己基,双环 [2,2,1] 庚基和金刚烷基。


[0150] 本文中所述的术语“杂环”和“杂环的”指的是含有一个或多个选自例如 N、O 和 S 原子的杂原子的饱和的或不饱和的环。杂环包括 4-7 元单环和 8-12 元双环。双环杂环中的每个环可选自饱和的环、不饱和的环和芳香环。在示例性的实施方案中,芳香环例如吡啶基可与饱和的或不饱和的环例如环己烷、环戊烷或环己烯稠合。术语“杂环基”和“杂环的”也包括其中至少一个环是杂环(例如另外的环可为环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和 / 或杂环烷基)的具有两个或多个环的多环体系,其中两个相邻的环中有两个或多个碳原子或杂原子是共同的。杂环基包括例如哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、内酯和内酰胺。

[0151] 术语“杂芳基”包括取代的或未取代的芳香单环结构,优选 5- 至 7- 元环,更优选 5- 至 6- 元环,该环结构包括至少一个杂原子,优选一至四个杂原子,更优选一或两个杂原子。术语“杂芳基”还包括其中至少一个环是杂芳环(例如另外的环可为环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和 / 或杂环基)的具有两个或多个环的多环体系,其中两个相邻的环中有两个或多个碳原子或杂原子是共同的。杂芳基包括例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。

[0152] 单环包括 5-7 元芳基或杂芳基、3-7 元环烷基和 5-7 元非芳香性杂环基。示例性单环基团包括取代的或未经取代的杂环或碳环,例如噻唑基、噁唑基、噁嗪基、噻嗪基、二噻唑基、二噁唑基、异噻唑基、异噻嗪基、三唑基、呋喃基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、吡喃基、四唑基、吡唑基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、吡啶基、吡咯基、二氢吡咯基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、嘧啶基、吗啉基、四氢噻吩基、噻吩基、环己基、环戊基、环丙基、环丁基、环庚基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、氮杂环丙烷基和硫吗啉基。

[0153] 芳香基团(芳基)包括碳环芳基,如苯基、萘基和蒽基,并杂芳基,如咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡喃基、吡唑基、吡咯基、吡嗪基、噻唑基、噁唑基和四唑基。

[0154] 芳基还包括稠合多环芳香环体系,其中碳环芳香环或杂芳基环稠合至一个或多个其他杂芳基环。实例包括苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基和异吲哚基。

[0155] “螺双环”指的是其中对双环中的每个环共用正好一个原子的双环。该螺双环的两个环中的每个可选自 3- 至 7- 元环。例如螺双环可具有每个为 4 元环的两个环,即 4-4 螺双环。该类双环的示例性结构包括  在其它实例中,该螺双环具有两个不同数目的环原子的两个环,例如 4-6、5-6、6-7 螺双环。螺双环可包括一个或多个例

如 O, N 或 S 的杂原子,其可存在于螺双环中。螺双环可被一个或多个取代基所取代。示例性的取代基包括=O、卤素和烷基或者本文中所述的用于其它基团所列举的其它取代基。除非另外指明,螺双环是饱和的。

[0156] 氟-取代的包括单氟取代的直至全氟取代的。氟取代的 C₁-C₂ 烷基的实例包括 -CFH₂、CF₂H、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CHFCH₃ 和 -CF₂CHF₂。全氟取代的 C₁-C₂ 烷基例如包括 -CF₃ 和 -CF₂CF₃。

[0157] 本发明所预计的取代基和变体的组合只是导致形成稳定化合物的那些。本文使用的术语“稳定”是指具有足以产生和保持化合物完整性足够时间的稳定性的化合物,以便有效用于本文详述的目的。

[0158] 本文公开的化合物还包括部分和完全氙化的变体。在某些实施方案中,氙化变体用于动力学研究。本领域普通技术人员可以选择存在这种氙原子的位点。

[0159] 本发明还包括本文所描述的沉默调节蛋白调节化合物的盐,尤其是可药用盐。具有充分酸性、充分碱性或两性官能团的本发明化合物可以与许多无机碱、无机和有机酸反应,形成盐。或者,本身带电荷的化合物,例如带有季氮的那些化合物,可以与合适的反离子(例如卤离子,例如溴离子,氯离子或氟离子,尤其是溴离子)形成盐。

[0160] 形成酸加成盐通常所使用的酸是无机酸,例如盐酸,氢溴酸,氢碘酸,硫酸,磷酸,等等,并有机酸,例如对甲苯磺酸,甲磺酸,草酸,对溴苯磺酸,碳酸,琥珀酸,枸橼酸,苯甲酸,乙酸,等等。这种盐的例子包括硫酸盐,焦硫酸盐,硫酸氢盐,亚硫酸盐,酸式亚硫酸盐,磷酸盐,磷酸一氢盐,磷酸二氢盐,偏磷酸盐,焦磷酸盐,盐酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,乙酸盐,丙酸盐,癸酸盐,辛酸盐,丙烯酸盐,甲酸盐,异丁酸盐,己酸盐,庚酸盐,丙炔酸盐,草酸盐,丙二酸盐,琥珀酸盐,辛二酸盐,癸二酸盐,富马酸盐,马来酸盐,丁炔-1,4-二酸盐,己炔-1,6-二酸盐,苯甲酸盐,氯苯甲酸盐,甲基苯磺酸盐,二硝基苯甲酸盐,羟基苯甲酸盐,甲氧基苯甲酸盐,邻苯二甲酸盐,磺酸盐,二甲苯磺酸盐,苯乙酸盐,苯丙酸盐,苯丁酸盐,柠檬酸盐,乳酸盐, γ -羟基丁酸盐,甘醇酸盐,酒石酸盐,甲磺酸盐,丙磺酸盐,萘-1-磺酸盐,萘-2-磺酸盐,杏仁酸盐,等等。

[0161] 碱加成盐包括衍生自无机碱例如铵或碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等的那些盐。因此用于制备本发明盐的这种碱包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、碳酸钾,等等。

[0162] 按照另一个实施方案,本发明提供了制备上面所定义的沉默调节蛋白调节化合物的方法。可以使用通用方法合成该化合物。优选,这些化合物合适地由容易获得的起始物料合成。

[0163] 用于合成本文所描述的沉默调节蛋白调节化合物合成的化学转化和方法在本领域是已知的,并且包括例如描述在下列文献中的那些:R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*(1989);T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (1991);L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*(1994);and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*(1995)。在示例性的实施方案中,沉默调节蛋白调节化合物可以穿过细胞的胞质膜。例如,化合物可以具有至少大约 20%、50%、75%、80%、90%或 95%的细胞穿透性。

[0164] 本文所描述的沉默调节蛋白调节化合物还可以具有一或多种下列特性：该化合物对细胞或患者可以基本上是无毒的；沉默调节蛋白调节化合物可以是有机分子或 2000amu 或更小、1000amu 或更小的小分子；该化合物在正常大气条件下可以具有至少大约 30 天、60 天、120 天、6 个月或 1 年的半衰期；该化合物在溶液中可以具有至少大约 30 天、60 天、120 天、6 个月或 1 年的半衰期；沉默调节蛋白调节化合物在溶液中比在白藜芦醇中更稳定至少大约 50%、2 倍、5 倍、10 倍、30 倍、50 倍或 100 倍；沉默调节蛋白调节化合物可以促进 DNA 修复因子 Ku70 的脱乙酰作用；沉默调节蛋白调节化合物可以促进 RelA/p65 的脱乙酰作用；化合物可以提高常规周转率，并且增强细胞对 TNF 引起的细胞程序死亡的敏感性。

[0165] 在某些实施方案中，在有效调节沉默调节蛋白的脱乙酰基酶活性的浓度（例如体内）下，沉默调节蛋白调节化合物不具有任何显著的抑制 I 类组蛋白脱乙酰基酶 (HDACs)、II 类 HDAC 或 HDACs I 和 HDACs II 的能力。例如，在优选实施方案中，沉默调节蛋白调节化合物是沉默调节蛋白活化化合物，并且选择该化合物，其活化沉默调节蛋白脱乙酰基酶活性的 EC_{50} 值小于抑制 HDAC I 和 / 或 HDAC II 的 EC_{50} 值至少 5 倍，且更优选至少 10 倍、100 倍或甚至 1000 倍。测定 HDAC I 和 / 或 HDAC II 活性的方法在本领域是众所周知的，并且进行这种试验的试剂盒可以商业上购买。参见例如，BioVision, Inc. (Mountain View, CA; world wide web at biovision.com) 和 Thomas Scientific (Swedesboro, NJ; world wide web at tomassci.com)。

[0166] 在某些实施方案中，沉默调节蛋白调节化合物不具有任何显著地调节沉默调节蛋白同系物的能力。在一个实施方案中，在有效活化人沉默调节蛋白的脱乙酰基酶活性的浓度（例如体内）下，人沉默调节蛋白的活化剂可能不具有任何显著的活化低级真核生物（尤其是酵母或人病原体）的沉默调节蛋白的能力。例如，可以选择沉默调节蛋白活化化合物，其活化人沉默调节蛋白（例如 SIRT1 和 / 或 SIRT3）脱乙酰基酶活性的 EC_{50} 值小于活化酵母沉默调节蛋白（例如 Sir2（例如念珠菌属，啤酒糖酵母，等等））的 EC_{50} 值至少 5 倍，且更优选至少 10 倍、100 倍或甚至 1000 倍。在另一个实施方案中，在有效抑制低级真核生物的沉默调节蛋白的脱乙酰基酶活性的浓度（例如体内）下，低级真核生物（尤其是酵母或人病原体）的沉默调节蛋白的抑制剂不具有任何显著的抑制沉默调节蛋白的能力。例如，可以选择沉默调节蛋白抑制化合物，其抑制人沉默调节蛋白（例如 SIRT1 和 / 或 SIRT3）脱乙酰基酶活性的 IC_{50} 值小于抑制酵母沉默调节蛋白（例如 Sir2（例如念珠菌属，啤酒糖酵母，等等））的 IC_{50} 值至少 5 倍，且更优选至少 10 倍、100 倍或甚至 1000 倍。

[0167] 在某些实施方案中，沉默调节蛋白调节化合物可以具有调节一或多种沉默调节蛋白同系物，例如，一种或多种人 SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6 或 SIRT7 的能力。在一个实施方案中，沉默调节蛋白调节化合物具有调节 SIRT1 和 SIRT3 两种蛋白的能力。

[0168] 在其它实施方案中，在有效调节人 SIRT1 的脱乙酰基酶活性的浓度（例如体内）下，SIRT1 调节剂不具有任何显著调节其它沉默调节蛋白同系物，例如，一种或多种人 SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6 或 SIRT7 的能力。例如，可以选择沉默调节蛋白调节化合物，其调节人 SIRT1 脱乙酰基酶活性的 ED_{50} 小于调节一种或多种人 SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6 或 SIRT7 的 ED_{50} 至少 5 倍，且更优选至少 10 倍、100 倍或甚至 1000 倍。在一个实施方案中，SIRT1 调节剂不具有任何显著的调节 SIRT3 蛋白的能力。

[0169] 在其它实施方案中，在有效调节人 SIRT3 的脱乙酰基酶活性的浓度（例如体内）

下, SIRT3 调节剂不具有任何显著的调节其它沉默调节蛋白同系物, 例如, 一种或多种人 SIRT1、SIRT2、SIRT4、SIRT5、SIRT6 或 SIRT7 的能力。例如, 可以选择沉默调节蛋白调节化合物, 其调节人 SIRT3 脱乙酰基酶活性的 ED_{50} 小于调节一种或多种人 SIRT1、SIRT2、SIRT4、SIRT5、SIRT6 或 SIRT7 的 ED_{50} 至少 5 倍, 且更优选至少 10 倍、100 倍或甚至 1000 倍。在一个实施方案中, SIRT3 调节剂不具有任何显著的调节 SIRT1 蛋白的能力。

[0170] 在某些实施方案中, 沉默调节蛋白调节化合物对于沉默调节蛋白可以具有大约 $10^{-9}M$ 、 $10^{-10}M$ 、 $10^{-11}M$ 、 $10^{-12}M$ 或更小的结合亲和力。沉默调节蛋白调节化合物可以将沉默调节蛋白对于其底物或 NAD^+ (或其它辅因子) 的表观 K_m 降低 (活化剂) 到至少大约 2、3、4、5、10、20、30、50 或 100 分之一或提高 (抑制剂) 到至少大约 2、3、4、5、10、20、30、50 或 100 倍。在某些实施方案中, K_m 值是使用本文所描述的质谱分析测定的。与类似浓度的白藜芦醇所引起的 K_m 降低相比, 优选的活化化合物可以将沉默调节蛋白对于其底物或辅因子的 K_m 降低更大的程度, 或使沉默调节蛋白对于其底物或辅因子的 K_m 降低程度与更低浓度的白藜芦醇所引起的 K_m 降低程度相似。沉默调节蛋白调节化合物可以将沉默调节蛋白的 V_{max} 提高至少大约 2、3、4、5、10、20、30、50 或 100 倍。沉默调节蛋白调节化合物可以具有小于大约 1nM、小于大约 10nM、小于大约 100nM、小于大约 $1\mu M$ 、小于大约 $10\mu M$ 、小于大约 $100\mu M$ 或大约 1-10nM、大约 10-100nM、大约 0.1- $1\mu M$ 、大约 1- $10\mu M$ 或大约 10- $100\mu M$ 的调节 SIRT1 和 / 或 SIRT3 蛋白的脱乙酰基酶活性的 ED_{50} 。在细胞试验或基于细胞的试验中测定的, 沉默调节蛋白调节化合物可以调节 SIRT1 和 / 或 SIRT3 蛋白的脱乙酰基酶活性至少大约 5、10、20、30、50 或 100 倍。相对于相同浓度的白藜芦醇, 沉默调节蛋白活化化合物可以使沉默调节蛋白的脱乙酰基酶活性产生至少大约 10%、30%、50%、80%、2 倍、5 倍、10 倍、50 倍或 100 倍大的诱导。沉默调节蛋白调节化合物可以具有调节 SIRT5 的 ED_{50} , 其比调节 SIRT1 和 / 或 SIRT3 的 ED_{50} 高至少大约 10 倍、20 倍、30 倍、50 倍。

[0171] 3. 示例性用途

[0172] 在某些方面, 本发明提供了调节沉默调节蛋白的水平和 / 或活性的方法和其使用方法。

[0173] 在某些实施方案中, 本发明提供了使用沉默调节蛋白调节化合物的方法, 其中沉默调节蛋白调节化合物活化沉默调节蛋白, 例如提高沉默调节蛋白的水平和 / 或活性。提高沉默调节蛋白的水平和 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以可用于各种治疗应用, 包括, 例如, 提高细胞寿命, 治疗和 / 或预防多种疾病和病症, 包括, 例如, 与衰老或应激反应有关的疾病或病症, 糖尿病, 肥胖症, 神经变性疾病, 心血管疾病, 血液凝固病症, 炎症, 癌和 / 或潮红, 等等。该方法包括给药需要的患者药物有效量的沉默调节蛋白调节化合物, 例如沉默调节蛋白活化化合物。

[0174] 尽管申请人不希望被理论束缚, 但人们相信, 本发明的活化剂可以在沉默调节蛋白内的相同位置处 (例如, 影响活性位点的 K_m 或 V_{max} 的活性位点或位点) 与沉默调节蛋白相互作用。人们相信, 这是为什么某些类别的沉默调节蛋白活化剂和抑制剂可以具有显著结构相似性的理由。

[0175] 在某些实施方案中, 本文所描述的沉默调节蛋白调节化合物可以单独使用或与其它化合物组合使用。在一个实施方案中, 可以给药需要的患者两种或更多种沉默调节蛋白调节化合物的混合物。在另一个实施方案中, 提高沉默调节蛋白水平和 / 或活性的沉默

调节蛋白调节化合物可以与一或多种下列化合物一起给药：白藜芦醇，紫柳酮，漆树黄酮，白皮杉醇或栲精。在示例性的实施方案中，提高沉默调节蛋白水平和 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以与烟酸组合给药。在另一个实施方案中，降低沉默调节蛋白水平和 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以与一或多种下列化合物组合给药：烟酰胺 (NAM)，舒拉明 (suranim)；NF023(G 蛋白拮抗剂)；NF279(嘌呤能受体拮抗剂)；托洛索 (Trolox) (6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-羧酸)；(-)-表没食子儿茶素(在位点 3,5,7,3', 4', 5' 上的羟基)；(-)-表没食子儿茶素没食子酸酯(在位点 5,7,3', 4', 5' 上的羟基和在 3 上的没食子酸酯)；氯化矢车菊素 (3,5,7,3', 4' - 五羟基氯化黄鞣盐)；氯化翠雀色素 (3,5,7,3', 4', 5' - 六羟基氯化黄鞣盐)；杨梅黄酮(大麻双酮;3,5,7,3', 4', 5' - 六羟基黄酮)；3,7,3', 4', 5' - 五羟基黄酮；棉黄素 (3,5,7,8,3', 4' - 六羟基黄酮)，瑟汀诺 (sirtinol)；和新托米辛 (splitomicin)。在又一个实施方案中，一或多种沉默调节蛋白调节化合物可以与一或多种治疗剂一起给药，这种治疗剂用于治疗或预防各种疾病，包括，例如，癌，糖尿病，神经变性疾病，心血管疾病，血液凝固，炎症，潮红，肥胖症，衰老，应激反应，等等。在各种实施方案中，包含沉默调节蛋白调节化合物的组合疗法可以涉及：(1) 药物组合物，其包含一或多种沉默调节蛋白调节化合物与一或多种治疗剂(例如本文所描述的一或多种治疗剂)的组合；和(2) 共同给药一或多种沉默调节蛋白调节化合物与一或多种治疗剂，其中所述沉默调节蛋白调节化合物和治疗剂不配制成同一组合物(但是可以存在于相同的试剂盒或包装之内，例如泡罩包装或其它多隔室包装；使用者可以分开的连接的、独立密封容器(例如薄箔小袋)；或试剂盒，其中沉默调节蛋白调节化合物及其它治疗剂在独立的容器中)。当使用独立的制剂时，沉默调节蛋白调节化合物可以与另一种治疗剂同时给药、周期性给药、交错给药、在其之前给药、在其之后给药或以这些方式的组合形式给药。

[0176] 在某些实施方案中，使用沉默调节蛋白调节化合物来减轻、预防或治疗疾病或病症的方法还可以包括：提高沉默调节蛋白，例如人 SIRT1、SIRT2 和 / 或 SIRT3，或其同系物的蛋白水平。提高蛋白水平可以通过将编码沉默调节蛋白的核酸的一个或多个复制品引入细胞中来实现。例如，将编码沉默调节蛋白的核酸引入到哺乳动物细胞中，可以提高哺乳动物细胞中的沉默调节蛋白的水平，例如，通过引入编码 GenBank 登记号 NP_036370 所列出的氨基酸序列的核酸来提高 SIRT1 的水平，并 / 或通过引入编码 GenBank 登记号所列出的氨基酸序列的核酸来提高 SIRT3 的水平。

[0177] 被引入到细胞中用于提高沉默调节蛋白的蛋白水平的核酸可以编码蛋白，该蛋白与沉默调节蛋白(例如 SIRT1 和 / 或 SIRT3 蛋白)的序列相同至少大约 80%、85%、90%、95%、98% 或 99%。例如，编码蛋白的核酸可以与编码 SIRT1(例如 GenBank 登记号 NM_012238) 和 / 或 SIRT3(例如 GenBank 登记号 BC001042) 蛋白的核酸相同至少大约 80%、85%、90%、95%、98% 或 99%。核酸还可以是与编码野生型沉默调节蛋白(例如 SIRT1 和 / 或 SIRT3 蛋白)的核酸杂交的核酸，优选在严格杂交条件下。严格杂交条件可以包括：在 0.2xSSC 中、在 65°C 进行杂交和洗涤。当使用编码不同于野生型沉默调节蛋白的蛋白的核酸时，例如，作为野生型沉默调节蛋白的片段的蛋白，优选该蛋白是生物学活性的，例如能够脱乙酰化。它仅仅是细胞中表达一部分生物学活性的沉默调节蛋白所必需的。例如，不同于野生型 SIRT1(具有 GenBank 登记号 NP_036370) 的蛋白优选含有其核心结构。该核心结

构有时是指 GenBank 登记号 NP_036370 的氨基酸 62-293, 其通过 GenBank 登记号 NM_012238 的核苷酸 237 至 932 编码, 包括 NAD 结合以及底物结合区域。SIRT1 的核心区域还涉及: GenBank 登记号 NP_036370 的大约氨基酸 261 至 447, 其是通过 GenBank 登记号 NM_012238 的核苷酸 834 至 1394 编码的; 涉及 GenBank 登记号 NP_036370 的大约氨基酸 242 至 493, 其是通过 GenBank 登记号 NM_012238 的核苷酸 777 至 1532 编码的; 或涉及 GenBank 登记号 NP_036370 的大约氨基酸 254 至 495, 其是通过 GenBank 登记号 NM_012238 的核苷酸 813 至 1538 编码的。蛋白是否保持生物学功能, 例如脱乙酰化性能, 可以按照本领域已知的方法确定。

[0178] 在某些实施方案中, 使用沉默调节蛋白调节化合物来减轻、预防或治疗疾病或病症的方法还可以包括: 降低沉默调节蛋白, 例如人 SIRT1、SIRT2 和 / 或 SIRT3, 或其同系物的蛋白水平。降低沉默调节蛋白水平可以按照本领域已知的方法实现。例如, 靶向沉默调节蛋白的 siRNA、反义核酸或核糖酶可以在细胞中表达。还可以使用显性阴性的沉默调节蛋白突变体, 例如不能够脱乙酰化的突变体。例如, 可以使用 SIRT1 的突变体 H363Y, 例如, Luo 等人 (2001) Cell 107:137 中所描述的。或者, 可以使用抑制转录的试剂。

[0179] 调节沉默调节蛋白水平的方法还包括: 调节编码沉默调节蛋白的基因的转录的方法, 使相应的 mRNAs 稳定 / 不稳定的方法, 及本领域已知的其它方法。

[0180] 衰老 / 应激反应

[0181] 在一个实施方案中, 本发明提供了下列方法: 延长细胞的寿命, 延长细胞的增生能力, 迟缓细胞的衰老, 促进细胞的存活, 在细胞中延迟细胞衰老, 模拟摄热量限制效果, 提高细胞对应激反应的耐受性, 或防止细胞的程序性死亡, 该方法包括: 使细胞与提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的本发明的沉默调节蛋白调节化合物接触。在示例性的实施方案中, 该方法包括: 使细胞与沉默调节蛋白活化化合物接触。

[0182] 本文所描述的方法可以用于提高细胞 (尤其是初级细胞 (即, 从有机体例如人获得的细胞)) 可以在细胞培养物中保持活性的时间量。胚胎干 (ES) 细胞和多能细胞和由其分化而来的细胞, 也可以用提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物来处理, 以便使细胞或其子代在培养物中保持更长时间。这种细胞还可以用于例如在体外修饰之后移植到患者中。

[0183] 在一个实施方案中, 可以用提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物来处理意欲保持长周期时间的细胞。细胞可以在悬浮液 (例如血细胞, 血清, 生物生长培养基, 等等) 或在组织或器官中。例如, 为了输血起见, 可以用提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物来处理从个体收集的血液, 以便使血细胞保存更长的时间周期。另外, 使用提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物, 也可以保存用于法医学目的的血液。为了延长细胞寿命或防止细胞程序死亡, 可以处理的其它细胞包括消耗性细胞, 例如非人哺乳动物 (例如肉) 细胞或植物细胞 (例如蔬菜)。

[0184] 提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物也可以在哺乳动物、植物、昆虫或微生物的发育和生长阶段应用, 以便例如改变、阻止或促进发育和 / 或生长过程。

[0185] 在另一个实施方案中, 可以使用提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节

蛋白调节化合物来处理用于移植或细胞治疗的细胞,包括,例如,实质组织移植,器官移植,细胞悬液,干细胞,骨髓细胞,等等。细胞或组织可以是自体移植物、异体移植物、同系移植物或异种移植物。可以在给药/植入到患者中之前、与给药/植入同时和/或在给药/植入之后,用沉默调节蛋白调节化合物处理细胞或组织。可以在从受体个体中除去细胞之前处理细胞或组织,或在从受体个体中除去细胞或组织之后体外处理或植入到受体中之后处理。例如,可以用沉默调节蛋白调节化合物系统地处理供体或受体个体,或所述供体或受体可以具有用提高沉默调节蛋白的水平或/或活性的沉默调节蛋白调节化合物局部处理的细胞/组织的亚类。在某些实施方案中,细胞或组织(或供体/接受者个体)可以另外用另一种治疗剂处理,这种治疗剂可用于延长移植物存活率,例如,免疫抑制剂,细胞因子,血管生成因子,等等。

[0186] 在其它实施方案中,可以用体内提高沉默调节蛋白的水平或/或活性的沉默调节蛋白调节化合物来处理细胞,例如提高它们的寿命或防止细胞程序死亡。例如,通过用提高沉默调节蛋白的水平或/或活性的沉默调节蛋白调节化合物来处理皮肤或上皮细胞,可以防止皮肤老化(例如形成皱纹,弹性消失,等等)。在示例性的实施方案中,使皮肤和包含提高沉默调节蛋白的水平或/或活性的沉默调节蛋白调节化合物的药学或化妆品组合物接触。可以按照本文所描述方法治疗的示例性的皮肤痛苦或皮肤病症包括:与炎症、阳光伤害或自然老化有关或由其所引起的病症或疾病。例如,在下列的预防或治疗中组合物具有实用性:接触性皮炎(包括刺激性接触性皮炎和变应性接触性皮炎),特异性皮炎(亦称变应性湿疹),光化性角化病,角质化病症(包括湿疹),表皮水疱症(包括penfigus),剥脱性皮炎,皮脂溢性皮炎,红斑(包括多形性红斑和结节性红斑),由阳光或其它光源所引起的伤害,盘状红斑狼疮,皮肤肌炎,牛皮癣,皮肤癌和自然老化的影响。在另一个实施方案中,提高沉默调节蛋白的水平或/或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于治疗伤口和/或灼伤,以便促进愈合,包括,例如,一度、二度或三度灼伤和/或热、化学或电灼伤。该制剂可以局部给药皮肤或粘膜组织。

[0187] 包含一或多种提高沉默调节蛋白的水平或/或活性的沉默调节蛋白调节化合物的局部制剂也可以用作预防组合物(例如,化学预防组合物)。当在化学预防方法中使用,在具体个体的任何可见病症之前治疗感染的皮肤。

[0188] 沉默调节蛋白调节化合物可以局部或全身性地递送给患者。在一个实施方案中,通过注射液、局部制剂等等,将沉默调节蛋白调节化合物局部递送给患者的组织或器官。

[0189] 在另一个实施方案中,提高沉默调节蛋白的水平或/或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于治疗或预防由患者的细胞衰老所引起或加重的疾病或病症;降低患者衰老速度的方法;例如,在衰老开始之后;延长患者寿命的方法;治疗或预防与寿命有关的疾病或病症的方法;治疗或预防与细胞的增生能力有关的疾病或病症的方法;和治疗或预防由细胞损坏或死亡产生的疾病或病症的方法。在某些实施方案中,所述方法不能通过降低可缩短患者寿命的疾病的发生速度来起作用。在某些实施方案中,该方法不能通过降低由疾病例如癌所引起的死亡率来起作用。

[0190] 在又一个实施方案中,可以将提高沉默调节蛋白的水平或/或活性的沉默调节蛋白调节化合物给药患者,以便普遍地提高其细胞的寿命,并且保护其细胞抵御应激反应和/或抵御细胞程序死亡。人们相信用本文所描述的化合物治疗患者与对患者进行毒物刺激作

用相似,即有益于有机体的轻微应激反应,并且可以延长其寿命。

[0191] 可以将提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物给药患者,以便预防衰老和衰老相关的影响或疾病,例如中风,心脏病,心力衰竭,关节炎,高血压和阿尔茨海默氏病。可以治疗的其它病症包括眼睛病症,例如,与眼睛衰老有关的病症,例如白内障,青光眼和黄斑变性。还可以将提高沉默调节蛋白水平和 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物给药患者,用于治疗疾病,例如,与细胞死亡有关的慢性疾病,以便保护细胞免于死亡。示例性的疾病包括与下列有关的那些疾病:神经细胞死亡,神经元功能障碍或肌原纤维细胞死亡或功能障碍,例如帕金森氏症,阿尔海默氏疾病,多发性硬化,肌萎缩性侧索硬化和肌肉营养不良;AIDS;暴发型肝炎;与脑退化有关的疾病,例如克-雅病,色素性视网膜炎和小脑变性;脊髓发育不良,例如再生障碍性贫血;缺血性疾病,例如心肌梗塞和中风;肝脏疾病,例如酒精性肝炎,乙型肝炎和丙型肝炎;关节疾病,例如骨关节炎;动脉粥样硬化;脱发;由于紫外线造成的皮肤伤害;扁平苔癣;皮肤萎缩;白内障;和移植排斥。细胞死亡还可以由手术、药物治疗、化学接触或辐射接触所引起。

[0192] 还可以将提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物给药患有急性病的患者,例如,器官或组织伤害,例如,患有中风或心肌梗塞的患者,或患有脊髓损伤的患者。提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物也可以用于恢复酒精肝。

[0193] 心血管疾病

[0194] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗和 / 或预防心血管疾病的方法,该方法包括给药需要的患者提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物。

[0195] 可以使用提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物来治疗或预防的心血管性疾病包括:心肌病或心肌炎,例如特发性心肌病,代谢性心肌病,酒精性心脏病,药物引起的心肌病,缺血性心肌病和高血压性心肌病。使用本文所描述化合物和方法也能治疗的或预防的疾病是主要血管的动脉粥样硬化病症(大血管疾病),例如主动脉,冠状动脉,颈动脉,脑血管动脉,肾动脉,髂动脉,大腿动脉和膝后动脉的粥样硬化病症。可以治疗或预防的其它血管疾病包括与下列有关的那些:血小板凝聚,视网膜小动脉,肾小球小动脉,神经滋养血管,心脏小动脉,并眼睛、肾、心脏和中枢和周围神经系统的相关的毛细血管床。提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物也可以用于提高个体血浆的HDL水平。

[0196] 可以用提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物治疗的其它病症包括:再狭窄,例如冠状动脉干预之后的再狭窄,并与高密度和低密度胆固醇的异常水平有关的病症。

[0197] 在一个实施方案中,提高沉默调节蛋白水平和 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以作为与另一种心血管药剂的组合治疗的一部分给药。在一个实施方案中,提高沉默调节蛋白水平和 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以作为与抗心律失常药剂的组合治疗的一部分给药。在另一个实施方案中,提高沉默调节蛋白水平和 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以作为与另一种心血管药剂的组合治疗的一部分给药。

[0198] 细胞死亡 / 癌症

[0199] 可以将提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物给药最

近接受或可能接受辐射或毒素剂量的患者。在一个实施方案中,辐射或毒素的剂量是作为工作相关或医学过程的一部分接受的,例如以预防措施形式给药。在另一个实施方案中,辐射或毒素接触是无意中接受的。在这种情况下,优选,在接触之后尽快给药该化合物,以便抑制细胞程序死亡和急性放射综合症的随后形成。

[0200] 沉默调节蛋白调节化合物也可以用于治疗 and / 或预防癌症。在某些实施方案中,提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于治疗和 / 或预防癌症。摄热量限制与老年相关病症(包括癌症)的发病率降低有关系。因此,沉默调节蛋白的水平 and / 或活性提高可用于治疗和 / 或预防老年相关病症的发生,例如,癌症。可以使用沉默调节蛋白调节化合物治疗的示例性的癌症是脑和肾癌;激素依赖性癌症,包括乳腺癌,前列腺癌,阴囊癌和卵巢癌;淋巴瘤和白血病。在与实体瘤相关的癌症中,可以将调节化合物直接给药到肿瘤中。血细胞的癌症,例如白血病,可以通过将调节化合物给药到血流或给到骨髓中来治疗。还可以治疗良性细胞生长,例如疣。可以治疗的其它疾病包括:自身免疫疾病,例如系统性红斑狼疮,硬皮病,并关节炎,在这些疾病中,自身免疫细胞被除去。病毒感染,例如疱疹、HIV、腺病毒和 HTLV-1 相关的恶性和良性病症,也可以通过给药沉默调节蛋白调节化合物来治疗。或者,可以从患者获得细胞,进行体外处理,以便除去某些不合需要的细胞,例如癌细胞,并且给回到相同或不同的患者中。

[0201] 化疗剂可以与本文所描述的调节化合物共同给药(当具有抗癌活性时),例如,引起细胞程序死亡的化合物,降低寿命的化合物或使细胞对应激反应敏感的化合物。化疗剂可以与本文所描述的沉默调节蛋白调节化合物一起使用,引起细胞死亡或降低寿命或提高对应激反应的敏感性,并 / 或与其它化学治疗药剂组合使用。除了常规化学治疗之外,本文所描述的沉默调节蛋白调节化合物也可以和反义 RNA、RNAi 或其它多核苷酸一起使用,以便抑制有助于无用细胞增生的细胞组成部分的表达。

[0202] 包括沉默调节蛋白调节化合物和常规化疗剂的组合疗法可以比本领域已知的组合疗法有利,因为该组合可以使常规化疗剂在更低剂量下产生更大的作用。在一个优选实施方案中,当与沉默调节蛋白调节化合物组合使用时,化疗剂或常规化疗剂的组合的有效剂量(ED₅₀)至少小于单独化疗剂的 ED₅₀ 的 2 倍,且更优选小于 5 倍、10 倍或甚至 25 倍。反之,当与本文所描述的沉默调节蛋白调节化合物组合使用时,这种化疗剂或这种化疗剂的组合的治疗指数(TI)比单独常规化学疗法方案的治疗指数至少大 2 倍,且更优选大 5 倍、10 倍或甚至 25 倍。

[0203] 神经元疾病 / 病症

[0204] 在某些方面,提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可用于治疗患有神经变性疾病和对中枢神经系统(CNS)、脊髓或周围神经系统(PNS)造成外伤性或机械性损伤的病人。神经变性疾病典型地包括人脑的质量和体积减少,这可能是由于脑细胞的萎缩 and / 或死亡,可归因于衰老的这种现象比健康人更严重。在长期正常脑功能之后,由于特定脑区域的渐进性退化(例如神经细胞功能障碍和死亡),神经变性疾病可以逐渐发展。另一方面,神经变性疾病可以具有快速发作,例如,与创伤或毒素相关的那些神经变性疾病。脑退化的实际发作可以在临床表现之前许多年。神经变性疾病的例子包括但是不局限于:阿尔茨海默氏病(AD),帕金森氏症(PD),亨廷顿病(HD),肌萎缩性侧索硬化(ALS;Lou Gehrig 疾病),弥漫性路易体疾病,舞蹈病-棘红细胞症,原发性脊髓侧索

硬化,眼睛疾病(眼睛神经炎),化疗引起的神经病(例如,长春花新碱、紫杉醇、硼替佐米(Bortezomib)所引起的神经病),糖尿病引起的神经病和弗里德赖希共济失调。提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可用于治疗这些病症及如下所述的其它病症。

[0205] AD 是导致记忆丧失、行为反常、人格改变和思维能力降低的 CNS 病症。这些丧失与特定类型脑细胞的死亡和它们之间的联系与其支持网状组织(例如胶质细胞)的衰变有关。最早的症状包括近事记忆丧失、判断力有缺陷和人格改变。PD 是导致无控制的身体动作、僵直、震颤和运动障碍的 CNS 病症,并且与产生多巴胺的脑区域中的脑细胞死亡有关。ALS(运动神经元病)是攻击运动神经元(连接脑与骨骼肌的 CNS 的组成部分)的 CNS 病症。

[0206] HD 是可引起无控制的运动、智能损失和情绪粉乱的另一种神经变性疾病。泰-萨病和桑德霍夫病是糖脂储存疾病,在这种疾病中,GM2 神经节糖苷和相关的 β -氨基己糖苷酶的糖脂底物聚集在神经系统中,并引发急性的神经变性。

[0207] 众所周知,细胞程序死亡在免疫系统的 AIDS 发病原理中起作用。然而,HIV-1 也引起神经系统疾病,其可以用本发明的沉默调节蛋白调节化合物治疗。

[0208] 神经元丧失也是朊病毒疾病的显著特点,例如,人的克-雅病,牛的 BSE(疯牛病),绵羊和山羊的搔痒病和猫的海绵状脑病(FSE)。提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可用于治疗或预防由于这些先前的疾病所造成的神经元丧失。

[0209] 在另一个实施方案中,提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于治疗或预防涉及轴突病的任何疾病或病症。远端轴突病是由周围神经系统(PNS)神经元的一些代谢性或毒性紊乱产生的周围神经病类型。其是神经对代谢性或毒性紊乱的最常见的响应,并因此可以由代谢疾病(例如糖尿病,肾衰竭,缺失综合症(deficiency syndromes),例如营养失调和酒精中毒)或毒素或药物的作用所引起。具有远端轴突病的那些人通常存在对称的手套样麻木感觉-运动障碍。深度腱反射和自主神经系统(ANS)功能也在受影响的区域遭受损失或降低。

[0210] 糖尿病性神经病是与糖尿病相关的神经性病症。可能与糖尿病性神经病变相关的相对常见的病症包括:第三对神经麻痹;单神经病;多发性单神经炎;糖尿病性肌萎缩;痛苦性多发性神经病;自主神经系统神经病;和胸腹神经病。

[0211] 周围神经病是损害周围神经系统的神经的医学术语,其可以由神经疾病或系统疾病的副作用所导致。周围神经病的主要病因包括癫痫发作,营养缺乏和 HIV,然而糖尿病也很可能是病因。

[0212] 在示例性的实施方案中,提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于治疗或预防多发性硬化(MS),包括复发性 MS 和单症状的 MS,及其它脱髓鞘病症,例如,慢性炎性脱髓鞘多发性神经病(CIDP)或与此相关的症状。

[0213] 在又一个实施方案中,提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于治疗对神经的损伤,包括,由于疾病造成的损伤,创伤(包括外科手术),或环境损伤(例如神经毒素,酒精中毒,等等)。

[0214] 提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物也可以用于预防、治疗和减轻各种 PNS 病症的症状。术语“周围神经病”包括宽范围的病症,在这些病症

中,脑外面的神经和脊髓外周神经受到损害。周围神经病也可以被称为周围神经炎,或如果涉及许多神经,可以使用术语多发性神经病或多发性神经炎。

[0215] 能用提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物治疗的 PNS 疾病包括:糖尿病,麻疯病,进行性腓骨肌萎缩,Guillain-Barré 综合症和臂丛神经病(颈和第一胸椎、神经干、索和臂丛的周围神经组成部分的疾病)。

[0216] 在另一个实施方案中,沉默调节蛋白活化化合物可以用于治疗或预防多谷氨酰胺疾病。示例性的多谷氨酰胺疾病包括:脊髓延髓的肌肉萎缩(肯尼迪疾病),亨廷顿疾病(HD),齿状核红核苍白球路易体萎缩(郝乌河综合症),1型脊髓小脑共济失调,2型脊髓小脑共济失调,3型脊髓小脑共济失调(马-约疾病),6型脊髓小脑共济失调,7型脊髓小脑共济失调和17型脊髓小脑共济失调。

[0217] 在某些实施方案中,本发明提供了治疗中枢神经系统细胞以便在对流至细胞的血流减少的响应过程中防止受到损害的方法。典型地,可以防止的损害的严重程度在很大程度上取决于流向细胞的血液的减少程度和减少持续时间。在一个实施方案中,可以防止细胞凋亡或坏死性细胞死亡。在进一步的实施方案中,可以防止缺血介导的损害,例如细胞毒性浮肿或中枢神经系统组织缺氧症。在每个实施方案中,中枢神经系统细胞可以是脊椎细胞或脑细胞。

[0218] 另一个方面包括给药患者沉默调节蛋白活化化合物,以便治疗中枢神经系统缺血性病征。许多中枢神经系统缺血性病征可以用本文所描述的沉默调节蛋白活化化合物来治疗。在一个实施方案中,缺血性病征是导致任何类型缺血性中枢神经系统损害的中风,例如细胞凋亡或坏死性细胞死亡,细胞毒性浮肿或中枢神经系统组织缺氧症。中风可以影响脑的任何区域,或由通常已知可导致中风出现的任何病源所引起。在该实施方案的一个替代性实施方案中,中风是脑干中风。在该实施方案的另一个替代性实施方案中,中风是小脑中风。在另一个实施方案中,中风是栓塞发作。在又一个替代性实施方案中,中风可以是出血性中风。在进一步的实施方案中,中风是血栓性中风。

[0219] 在又一个方面,可以给药沉默调节蛋白活化化合物,以便在患有中枢神经系统缺血性病征之后减小缺血性核心的梗塞面积。此外,也可以有利地给药沉默调节蛋白活化化合物,以便在患有中枢神经系统缺血性病征之后减小缺血性边缘或过渡带的大小。

[0220] 在一个实施方案中,组合药物方案可以包括用于治疗或预防神经变性病症或与这些病症相关的继发性病症的药物或化合物。因此,组合药物方案可以包括一或多种沉默调节蛋白活化剂和一或多种抗神经变性药剂。

[0221] 血液凝固病症

[0222] 在其它方面,提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可用于治疗或预防血液凝固病症(或止血病症)。本文可互换使用的术语“止血”、“血液凝固”和“凝血”指的是包括血管收缩和凝血的生理特性的出血控制。在创伤、炎症、疾病、先天性缺陷、功能障碍或其它失常之后,血液凝固帮助保持哺乳动物循环的完整性。另外,在外伤的情况下,血凝块的形成不仅仅限制出血(止血),而且在动脉粥样硬化疾病的环境中,由于重要动脉或静脉的堵塞,还可以导致严重的器官损害和死亡。因此血栓是在不适当的时间和位置形成的血凝块。

[0223] 相应地,本发明提供了抗凝和抗血栓形成治疗,目的在于抑制血凝块的形成,以便

预防或治疗血液凝固病症,例如心肌梗塞,中风,由于周围动脉疾病或肺栓塞造成的肢体丧失。

[0224] 本文可互换使用的“调节止血”和“控制止血”包括诱导(例如刺激或提高)止血,以及抑制(例如减少或降低)止血。

[0225] 在一方面,本发明提供了减小或抑制患者止血的方法,该方法包括给药提高沉默调节蛋白的水平或/或活性的沉默调节蛋白调节化合物。本文公开的组合物和方法可有效用于治疗或预防血栓形成病症。本文使用的术语“血栓形成病症”包括以过量或无用的凝血或止血活性或凝固性过高的状态为特征的任何病症或疾病。血栓形成病症包括涉及血小板粘附和血栓形成的疾病或病症,并且可以显示增加的形成血栓的倾向,例如血栓数量增加,年轻时的血栓,血栓的家族性倾向和在特殊位点的血栓。

[0226] 在另一个实施方案中,组合药物方案可以包括用于治疗或预防血液凝固病症或与这些病症相关的继发性病症的药物或化合物。由此,组合药物方案可以包括一或多种提高沉默调节蛋白的水平或/或活性的沉默调节蛋白调节化合物和一或多种抗凝血或抗血栓形成药剂。

[0227] 体重控制

[0228] 在另一个方面,提高沉默调节蛋白的水平或/或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于治疗或预防患者的体重增加或肥胖症。例如,可以使用提高沉默调节蛋白的水平或/或活性的沉默调节蛋白调节化合物,例如,治疗或预防遗传性肥胖症,饮食性肥胖症,激素相关的肥胖症,与给药药物有关的肥胖症,以便降低患者的体重,或降低或防止患者体重增加。需要这种治疗的患者可以是肥胖患者,可能变得肥胖的患者,超重患者,或可能变得超重的患者。以例如基于家族史、遗传学、饮食、活动程度、药物摄入或其各种组合来确定可能变得肥胖或超重的患者。

[0229] 在另一个实施方案中,可以将提高沉默调节蛋白的水平或/或活性的沉默调节蛋白调节化合物给药患有各种其它疾病和病症的患者,这种疾病和病症可以通过促进患者体重减轻来治疗或预防。这种疾病包括,例如,高血压,高血压症,高度血液胆固醇,血脂异常,II型糖尿病,胰岛素耐受性,葡萄糖耐受不良,血胰岛素增多,冠心病,心绞痛,充血性心力衰竭,中风,胆石,胆囊炎和胆结石,痛风,骨关节炎,梗阻性的睡眠呼吸暂停和呼吸问题,一些类型的癌症(例如子宫内膜癌,乳腺癌,前列腺癌和结肠癌),妊娠合并症,女性生殖健康情况差(例如月经不规则,不孕,不规则排卵),膀胱控制问题(例如应激性尿失禁);尿酸肾石病;心理病症(例如抑郁症,进食障碍,体像障碍和自尊降低)。最终,患有AIDS的病人在对AIDS的组合疗法的响应过程中,可以形成脂肪代谢障碍或胰岛素耐受性。

[0230] 在另一个实施方案中,提高沉默调节蛋白的水平或/或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于抑制脂肪生成或脂肪细胞分化(无论体外或体内)。这种方法可以用于治疗或预防肥胖症。

[0231] 在另一个实施方案中,提高沉默调节蛋白的水平或/或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于降低食欲和/或提高饱满感,由此引起体重减轻或避免体重增加。需要这种治疗的患者可以是超重患者、肥胖患者或可能变得超重或肥胖的患者。该方法可以包括:每天或每隔一天或每周一次给药患者例如丸剂形式的剂量。该剂量可以是“食欲降低剂量”。

[0232] 在示例性的实施方案中,提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以以治疗或预防体重增加或肥胖症的组合治疗来给药。例如,可以与一或多种抗肥胖症药剂组合给药一或多种提高沉默调节蛋白水平和 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物。

[0233] 在另一个实施方案中,可以给药提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物,以便降低药物引起的体重增加。例如,提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以以与刺激食欲或导致体重增加(尤其是,由于非水分保持因素造成的体重增加)的药物的组合治疗来给药。

[0234] 代谢疾病 / 糖尿病

[0235] 在另一个方面,提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于治疗或预防代谢疾病,例如胰岛素耐受性,前驱糖尿病,II 型糖尿病和 / 或其并发症。给药提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以提高胰岛素敏感性和 / 或降低患者的胰岛素水平。需要这种治疗的患者可以是具有胰岛素耐受性或 II 型糖尿病的其他前兆症状的患者、患有 II 型糖尿病的患者或可能形成任何这些病症的患者。例如,患者可以是具有胰岛素耐受性的患者,例如,具有高度循环水平的胰岛素和 / 或相关病症,例如高脂质血症,脂肪代谢障碍 (dyslipogenesis),高胆固醇血症,葡萄糖耐受不良,高血糖水平,综合症 X 的其他现象,高血压症,动脉粥样硬化和脂肪代谢障碍。

[0236] 在示例性的实施方案中,提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以以治疗或预防代谢病的组合治疗来给药。例如,可以与一或多种抗糖尿病药剂组合给药一或多种提高沉默调节蛋白水平和 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物。

[0237] 炎性疾病

[0238] 在其它方面,提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可用于治疗或预防与炎症相关的疾病或病症。可以在炎症发作之前、发作之时或发作之后给药可提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物。当预防性使用时,优选,在炎症响应或症状开始前提供化合物。给药该化合物可以预防或减弱炎症响应或症状。

[0239] 在另一个实施方案中,提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于治疗或预防变态反应和呼吸病症,包括哮喘,支气管炎,肺纤维化,过敏性鼻炎,氧毒症,肺气肿,慢性支气管炎,急性呼吸窘迫综合征和任何慢性阻塞性肺病 (COPD)。该化合物可以用于治疗慢性肝炎感染,包括乙型肝炎和丙型肝炎。

[0240] 另外,提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于治疗自身免疫疾病和 / 或与自身免疫疾病相关的炎症,例如关节炎,包括类风湿性关节炎,牛皮癣性关节炎和强直性脊柱炎,以及器官 - 组织自身免疫疾病(例如雷诺氏综合征),溃疡性结肠炎,克罗恩病,口腔粘膜炎,硬皮病,重症肌无力,移植物排斥,内毒素休克,败血症,牛皮癣,湿疹,皮炎,多发性硬化,自身免疫性甲状腺炎,葡萄膜炎,系统性红斑狼疮,阿狄森氏病,自身免疫多腺性疾病(亦称自身免疫多腺性综合症)和格雷夫斯病。

[0241] 在某些实施方案中,一或多种提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以单独使用,或与治疗或预防炎症的其他化合物组合使用。

[0242] 潮红

[0243] 在另一个方面,提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于降低作为病症的症状的潮红和 / 或热潮红的发生率或严重程度。例如,该主题方法包括:单独使用提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物,或与可降低癌症病人的潮红和 / 或热潮红的发生率或严重程度的其它药剂组合使用。在其它实施方案中,提供了使用提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物来降低绝经期和绝经后女性中的潮红和 / 或热潮红的发生率或严重程度的方法。

[0244] 在另一个方面,提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用作降低潮红和 / 或热潮红(其是另一种药物疗法的副作用,例如药物引起的潮红)的发生或严重程度的疗法。在某些实施方案中,治疗和 / 或预防药物引起的潮红的方法包括:给药需要的病人包含至少一种引起潮红的化合物和至少一种提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物的制剂。在其它实施方案中,治疗药物诱发的潮红的方法包括:独立地给药一或多种引起潮红的化合物和一或多种沉默调节蛋白调节化合物,例如,在沉默调节蛋白调节化合物和引起潮红药剂没有配制在相同组合物中的情况下。当使用单独的制剂时,沉默调节蛋白调节化合物可以:(1) 与引起潮红的药剂同时给药,(2) 与引起潮红药剂一起周期性地给药,(3) 相对于给药引起潮红的药剂交错给药,(4) 在给药引起潮红的药剂之前给药,(5) 在给药引起潮红的药剂之后给药,并(6) 以其不同组合给药。示例性的引起潮红药剂包括,例如,烟酸, *faloxifene*, 抗抑郁剂, 抗精神病剂, 化学治疗剂, 钙通道阻断剂和抗生素。

[0245] 在一个实施方案中,提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于降低血管扩张剂或抗血脂药(包括抗胆甾醇药剂和抗脂肪肝剂)的潮红副作用。在示例性的实施方案中,提高沉默调节蛋白水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于降低与给药烟酸相关的潮红。

[0246] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗和 / 或预防高脂质血症、同时降低潮红副作用的方法。在另一个代表性的实施方案中,该方法涉及使用提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物来降低雷诺昔酚的潮红副作用。在另一个代表性的实施方案中,该方法涉及使用提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物来降低抗抑郁剂或抗精神病药剂的潮红副作用。例如,可以与血清素再摄取抑制剂或 5HT₂ 受体拮抗剂结合(单独或一起给药)使用提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物。

[0247] 在某些实施方案中,提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于作用血清素再摄取抑制剂(SRI)治疗的一部分,以便降低潮红。在另一个代表性的实施方案中,提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于降低化疗剂例如环磷酰胺和它莫西芬的潮红副作用。

[0248] 在另一个实施方案中,提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于降低钙通道阻断剂例如氨氯地平的潮红副作用。

[0249] 在另一个实施方案中,提高沉默调节蛋白的水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于降低抗生素的潮红副作用。例如,提高沉默调节蛋白水平或 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以与左氧氟沙星组合使用。

[0250] 眼睛病症

[0251] 本发明的一个方面是抑制、降低或治疗视力缺陷的方法,该方法包括给药病人治疗剂量的选自本文所公开化合物的沉默调节蛋白调节剂,或其可药用盐,前体药物或代谢性衍生物。

[0252] 在本发明的某些方面,视力缺陷由对于视神经或中枢神经系统的损害所引起。在具体实施方案中,视神经损害由高眼内压,例如,青光眼所造成的高眼内压所引起。在其它具体实施方案中,视神经损害由神经肿胀所引起,其常常与感染或免疫(例如自身免疫)响应(例如,在视神经炎中)有关。

[0253] 在本发明的某些方面,视力缺陷由视网膜损伤所引起。在具体实施方案中,视网膜损伤由流向眼睛的血液的紊乱所引起(例如动脉硬化,血管炎)。在具体实施方案中,视网膜损伤由黄斑的破裂(例如渗出性的或非渗出性的黄斑变性)所引起。

[0254] 示例性的视网膜疾病包括:渗出性的年龄相关的黄斑变性,非渗出性的年龄相关的黄斑变性,视网膜电子修补物和 RPE 移植年龄相关的黄斑变性,急性多灶盾鳞状的色素上皮病变,急性视网膜坏疽,Best 疾病,视网膜分支动脉阻塞,视网膜分支静脉堵塞,癌症有关和相关的自身免疫视网膜病,中枢性视网膜动脉堵塞,中枢性视网膜静脉堵塞,中枢浆液性脉络膜视网膜炎, Eales 疾病,黄斑表面膜,格子样变性,大动脉瘤,糖尿病性黄斑水肿, Irvine-Gass 黄斑水肿,黄斑裂孔,视网膜下的新生血管性膜,弥散性单侧亚急性视神经视网膜炎,非人工晶状体黄斑囊样水肿,眼假组织胞浆菌病综合征,渗出性视网膜脱离,手术后的视网膜脱离,增殖性视网膜脱离,破孔性视网膜脱离,牵引性视网膜脱离,色素性视网膜炎, CMV 视网膜炎,成视网膜细胞瘤,早产儿视网膜病变,鸟枪弹样视网膜病,背景性糖尿病视网膜病变,增殖性糖尿病性视网膜病,血红蛋白病性视网膜病, Purtscher 视网膜炎, Valsalva 视网膜炎,新生儿视网膜分裂,老年视网膜分裂,泰尔杉综合症和白点综合症。

[0255] 其它示例性的疾病包括:眼睛细菌感染(例如结膜炎,角膜炎,结核病,梅毒,淋病),病毒感染(例如眼睛单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒、巨细胞病毒视网膜炎、艾滋病毒(HIV))以及对 HIV 继发性的渐进性外部视网膜坏疽,或其它 HIV 相关的及其它免疫缺陷相关的眼睛疾病。另外,眼睛疾病包括:霉菌感染(例如念珠菌脉络膜炎,组织胞浆菌病),原生动感染(例如弓形虫病)及其它例如眼睛弓蛔虫病和结节病。

[0256] 本发明的一个方面是抑制、降低或治疗患者的视力缺陷的方法,其中该患者正在用化学治疗药物(例如神经中毒药物,增加眼内压的药物,例如甾体)进行治疗,该方法包括给药需要这种治疗的患者治疗剂量的本文公开的沉默调节蛋白调节剂。

[0257] 本发明的另一个方面是抑制、降低或治疗正在进行手术(包括眼睛手术或以卧姿进行的其它手术,例如脊髓手术)的患者的视力缺陷的方法,该方法包括给药需要这种治疗的患者治疗剂量的本文公开的沉默调节蛋白调节剂。眼睛手术包括白内障、虹膜切开术和晶状体置换。

[0258] 本发明的另一个方面是治疗(包括抑制和预防性治疗)年龄相关的眼睛疾病,包括白内障,干眼症,年龄相关的黄斑变性(AMD),视网膜损伤,等等,该治疗包括给药需要这种治疗的患者治疗剂量的本文公开的沉默调节蛋白调节剂。

[0259] 本发明的另一个方面是预防或治疗由应激反应、化学损伤或辐射所引起的对眼睛的伤害,包括给药需要这种治疗的患者治疗剂量的本文公开的沉默调节蛋白调节剂。对眼睛的辐射或电磁伤害可包括由 CRT' s 或接触阳光或 UV 所引起的伤害。

[0260] 在一个实施方案中,组合药物方案可以包括用于治疗或预防眼睛病症或与这些病症相关的继发性病症的药物或化合物。因此,组合药物方案可以包括一或多种沉默调节蛋白活化剂和一或多种治疗眼睛病症的治疗剂。

[0261] 在一个实施方案中,可以与降低眼内压疗法结合给药沉默调节蛋白调节剂。在另一个实施方案中,可以与治疗和 / 或预防青光眼的疗法结合给药沉默调节蛋白调节剂。在又一个实施方案中,可以与治疗和 / 或预防视神经炎的疗法结合给药沉默调节蛋白调节剂。在一个实施方案中,可以与治疗和 / 或预防 CMV 视网膜病的疗法结合给药沉默调节蛋白调节剂。在另一个实施方案中,可以与治疗和 / 或预防多发性脑硬化的疗法结合给药沉默调节蛋白调节剂。

[0262] 线粒体相关的疾病和病症

[0263] 在某些实施方案中,本发明提供了治疗受益于线粒体活性提高的疾病或病症的方法。该方法包括:给药需要的患者治疗有效量的沉默调节蛋白活化化合物。线粒体活性提高是指:提高线粒体的活性、同时保持线粒体的总数量(例如线粒体质量),提高线粒体的数目,由此提高线粒体活性(例如,刺激线粒体生物源),或提高其组合。在某些实施方案中,受益于线粒体活性提高的疾病和病症包括:与线粒体功能障碍相关的疾病或病症。

[0264] 在某些实施方案中,治疗受益于线粒体活性提高的疾病或病症的方法可以包括:确定患有线粒体功能障碍的患者。确诊线粒体功能障碍的方法可以包括:分子遗传、病理和 / 或生化分析。与线粒体功能障碍相关的疾病和病症包括:线粒体呼吸链活性缺乏有助于在哺乳动物中形成这种疾病或病症的病理生理学的疾病和病症。受益于线粒体活性提高的疾病或病症一般包括,例如,自由基介导的氧化性创伤导致组织变性的疾病,细胞不适当地进行细胞程序死亡,并细胞未能进行细胞程序死亡,的疾病。

[0265] 在某些实施方案中,本发明提供了治疗受益于线粒体活性提高的疾病或病症的方法,该方法包括:给药需要的患者一或多种沉默调节蛋白活化化合物与另一种治疗剂的组合,另一种治疗剂例如可用于治疗线粒体功能障碍的药剂,或可用于降低与涉及线粒体功能障碍的疾病或病症有关的症状的药剂。

[0266] 在示例性的实施方案中,本发明提供了治疗受益于线粒体活性提高的疾病或病症的方法,该方法包括给药患者治疗有效量的沉默调节蛋白活化化合物。示例性的疾病或病症包括,例如,神经肌肉障碍(例如弗里德赖希共济失调,肌肉营养不良,多发性硬化,等等),神经元不稳定的病症(例如癫痫发作病症,偏头痛,等等),发育延迟,神经变性病症(例如阿尔海默氏疾病,帕金森氏症,肌萎缩性侧索硬化,等等),局部缺血,肾小管性酸中毒,年龄相关的神经变性和认知衰退,化疗疲劳,年龄相关的或化疗引起的绝经或月经周期或排卵不规则,线粒体肌病,线粒体伤害(例如钙积聚,兴奋性神经中毒,一氧化氮接触,缺氧,等等),并线粒体失调。

[0267] 肌肉营养不良是指涉及神经肌肉的结构和功能退化的疾病家族,常常导致骨骼肌的萎缩和心肌的功能障碍,例如假肥大型肌营养不良。在某些实施方案中,沉默调节蛋白活化化合物可以用于在患有肌肉营养不良的病人中降低肌原纤维功能性能能力的减少速度,并用于改善肌原纤维功能状态。

[0268] 在某些实施方案中,沉默调节蛋白调节化合物可以用于治疗线粒体肌病。线粒体肌病的范围是:眼球外肌的轻微的、缓进型的虚弱至严重的、致命的幼儿肌病和多系统脑脊

髓病。已经定义了一些综合症,在它们之间具有一些重叠。影响肌肉的确定的综合症包括:进行性眼外肌麻痹,Keams-Sayre 综合症(具有眼肌麻痹,色素视网膜病,心脏传导缺陷,小脑性共济失调和感觉神经性耳聋症),MELAS 综合症(线粒体脑肌病,乳酸性酸中毒和中风类发作),MERFF 综合症(肌肉阵挛性癫痫和破碎红纤维),肢带型分布弱和婴儿肌病(良性或严重的和致命的)。

[0269] 在某些实施方案中,沉默调节蛋白活化化合物可以用于治疗患有线粒体毒性损害的病人,例如,由于钙积聚、兴奋性神经中毒、接触一氧化氮、药物诱发或缺氧造成的毒性损害。

[0270] 在某些实施方案中,沉默调节蛋白活化化合物可以用于治疗与线粒体失调有关的疾病或病症。

[0271] 肌肉性能

[0272] 在其它实施方案中,本发明提供了增强肌肉性能的方法,该方法包括给药治疗有效量的沉默调节蛋白活化化合物。例如,沉默调节蛋白活化化合物可用于改善身体耐性(例如,进行体力工作例如锻炼、劳动、运动活动等的能力),抑制或延迟身体疲劳,增加血液氧含量,增加健康个体的活力,增加工作能力和耐性,降低肌肉疲劳,降低压力,增强心脏和心血管功能,提高性能,提高肌肉 ATP 水平和 / 或降低血液中的乳酸。在某些实施方案中,该方法包括:给药可以提高线粒体活性、增加线粒体生物源和 / 或提高线粒体质量的沉默调节蛋白活化化合物的数量。

[0273] 运动性能是指运动员肌肉进行运动活动的 ability。增加的运动性能、力量、速度和耐性是通过肌肉收缩力量的提高、肌肉收缩幅度的增大、刺激和收缩之间的肌肉反应时间的缩短来测定的。运动员是指参与任何水平的运动、设法实现力量、速度和耐性的水平提高的个体,例如,健身者,骑脚踏车者,长跑运动员,短跑运动员,等等。通过克服肌肉疲劳的能力、保持长时间活动的能力和具有更有效锻炼的能力来表现运动性能增强。

[0274] 在运动员肌肉性能的活动部位,合乎需要的是,创造允许在更高水平耐受性下进行长时间竞争或训练的条件。

[0275] 预期本发明的方法也可有效治疗肌肉相关的病理性病症,包括,急性肌肉减少,例如,肌肉萎缩和 / 或与灼伤、卧床休息、肢体固定或重大的胸、腹和 / 或矫形手术有关的恶病质。

[0276] 在某些实施方案中,本发明提供了包含沉默调节蛋白调节剂的新的膳食组合物,其制备方法和使用该组合物改善运动性能的方法。因此,为参与广泛定义的锻炼(包括需要耐性的运动和需要重复肌肉用力的劳动)的那些人提供了治疗组合物、食品和饮料,其能够提高身体耐性和 / 或抑制身体疲劳。这种膳食组合物可以另外包含电解质、咖啡因、维生素、碳水化合物,等等。

[0277] 其它用途

[0278] 提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于治疗或预防病毒感染(例如流感、疱疹或乳头状瘤病毒感染)或作为抗真菌药。在某些实施方案中,提高沉默调节蛋白水平和 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以作为与治疗病毒病的另一种治疗剂的组合药物疗法的一部分给药。在另一个实施方案中,提高沉默调节蛋白水平和 / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以作为与另一种抗真菌剂的组合药物疗

法的一部分给药。

[0279] 可以按照本文所描述方法治疗的患者包括真核生物,例如哺乳动物,例如人,羊,牛,马,猪,犬,猫,非人灵长类,小鼠和大鼠。可以治疗的细胞包括真核细胞,例如上述患者的细胞,或植物细胞,酵母细胞和原核细胞,例如细菌细胞。例如,将调节化合物可以给药家畜,以便提高它们长时间承受农场条件的能力。

[0280] 提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物也可以用于提高植物寿命、应激反应耐受性和对细胞程序死亡的耐受性。在一个实施方案中,将化合物施加于植物上,例如,以周期性为基础,或施加于真菌上。在另一个实施方案中,遗传性地修饰植物,以便产生化合物。在另一个实施方案中,在采集和装运之前用化合物处理植物和果实,以便提高装运期间的抗损伤力。也可以使植物种子和本文所描述的化合物接触,例如,为了保存它们。

[0281] 在其它实施方案中,提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用于调节酵母细胞寿命。合乎需要的状况是延长酵母细胞的寿命,包括使用酵母的任何过程,例如生产啤酒、酸奶酪和面包房产品,例如面包。使用寿命延长的酵母可以导致使用更少的酵母,或使酵母在更长时间周期内具有活性。酵母或用于重组产生蛋白的其它哺乳动物细胞也可以按照本文所描述的方法处理。

[0282] 提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物也可以用于提高昆虫寿命、应激反应耐受性和对细胞程序死亡的耐受性。在该实施方案中,将化合物施加于有用昆虫,例如蜜蜂及参与植物授粉的其它昆虫上。在具体实施方案中,将化合物施加于参与产蜜的蜜蜂上。普遍地,本文所描述的方法可以应用于任何有机体,例如真核生物,其可以具有商业价值。例如,它们可以应用于鱼类(养殖业)和鸟类(例如鸡和禽)。

[0283] 通过在发育期间对沉默基因的调节和细胞程序死亡的调节进行干扰,高剂量的提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物也可以用作杀虫剂。在该实施方案中,使用本领域已知的方法,可以将化合物施加到植物上,确保化合物对昆虫幼虫(而不是植物)是生物可利用的。

[0284] 至少由于生殖和寿命之间联系,可以应用提高沉默调节蛋白的水平 and / 或活性的沉默调节蛋白调节化合物,以便影响有机体例如昆虫、动物和微生物的生殖。

[0285] 4. 试验

[0286] 本文所涉及的其它方法包括鉴别可调节沉默调节蛋白的化合物或药剂的筛选法。药剂可以是核酸,例如核酸适体。试验可以是基于细胞进行的或以脱细胞的程式进行的。例如,试验可以包括:在可以用已知调节沉默调节蛋白的试剂来调节沉默调节蛋白的条件下,用试验试剂培养沉默调节蛋白(或使沉默调节蛋白与试验试剂接触),在试验试剂的存在下,监控或测定沉默调节蛋白的调节水平(相对于不存在试验试剂)。可以通过测定沉默调节蛋白将底物脱乙酰化的能力来测定沉默调节蛋白的调节水平。示例性的底物是乙酰化的肽,其可以从 BIOMOL (Plymouth Meeting, PA) 获得。优选的底物包括 p53 的肽,例如,包含乙酰化的 K382 的那些肽。尤其优选的底物是 Fluor de Lys-SIRT1 (BIOMOL), 即乙酰化的肽 Arg-His-Lys-Lys。其它底物是得自于人组蛋白 H3 和 H4 或乙酰化氨基酸的肽。底物可以是荧光性的。沉默调节蛋白可以是 SIRT1、Sir2、SIRT3 或其一部分。例如,可以由 BIOMOL 获得重组体 SIRT1。该反应可以进行大约 30 分钟,并且例如用烟酰胺停止。HDAC 荧光活性

试验 / 药物发现试剂盒 (AK-500, BIOMOL Research Laboratories) 可以用于测定乙酰化的水平。类似的试验描述在 Bitterman 等人 (2002) *J. Biol. Chem.* 277 :45099 中。沉默调节蛋白在试验中的调节水平可以与存在一或多种 (单独或同时) 本文所描述化合物条件下的沉默调节蛋白的调节水平 (其可以充当阳性或阴性对照) 相比较。用于该试验的沉默调节蛋白可以是全长沉默调节蛋白或其一部分。由于本文已经说明活化化合物似乎与 SIRT1 的 N- 末端相互作用, 所以, 用于该试验的蛋白包括沉默调节蛋白的 N 端部分, 例如 SIRT1 的大约氨基酸 1-176 或 1-255 ; Sir2 的大约氨基酸 1-174 或 1-252。

[0287] 在一个实施方案中, 筛选试验包括: (i) 在适合于沉默调节蛋白将底物脱乙酰化的条件下, 在没有试验试剂的情况下, 使沉默调节蛋白与试验试剂和乙酰化的底物接触; 和 (ii) 测定底物的乙酰化水平, 其中在试验试剂存在下相对于不存在试验试剂的底物的乙酰化较低水平表明, 试验试剂通过沉默调节蛋白来刺激脱乙酰化, 而在试验试剂存在下相对于不存在试验试剂的底物的较高水平的乙酰化表明, 试验试剂通过沉默调节蛋白来抑制脱乙酰。

[0288] 鉴别体内调节 (例如刺激) 沉默调节蛋白的试剂的方法可以包括: (i) 在 I 类和 II 类 HDACs 的抑制剂的存在下, 在适合于沉默调节蛋白将底物脱乙酰化的条件下, 在没有试验试剂的情况下, 使细胞与能够进入细胞中的试验试剂和底物接触; 和 (ii) 测定底物的乙酰化水平, 其中在试验试剂存在下相对于不存在试验试剂的底物的更低水平乙酰化表明, 试验试剂通过沉默调节蛋白来刺激脱乙酰化, 而在试验试剂存在下相对于不存在试验试剂的底物的较高水平乙酰化表明, 试验试剂通过沉默调节蛋白来抑制脱乙酰化。优选的底物是乙酰化的肽, 也优选其是荧光性的, 如本文进一步所描述。该方法可以进一步包括: 将细胞溶解, 以便测定底物的乙酰化水平。可以将底物加入到细胞中, 浓度范围从大约 $1 \mu\text{M}$ 至大约 10mM , 优选从大约 $10 \mu\text{M}$ 至 1mM , 更优选从大约 $100 \mu\text{M}$ 至 1mM , 例如大约 $200 \mu\text{M}$ 。优选的底物是乙酰化的赖氨酸, 例如 ϵ -乙酰基赖氨酸 (Fluor de Lys, FdL) 或 Fluor de Lys-SIRT1。优选的 I 类和 II 类 HDACs 的抑制剂是曲古抑菌素 (trichostatin) A (TSA), 其可使用浓度范围是大约 0.01 至 $100 \mu\text{M}$, 优选大约 0.1 至 $10 \mu\text{M}$, 例如 $1 \mu\text{M}$ 。用试验化合物和底物培养细胞可以进行大约 10 分钟至 5 小时, 优选大约 1-3 小时。由于 TSA 抑制所有的 I 类和 II 类 HDACs, 而且某些底物 (例如 Fluor de Lys) 对于 SIRT2 来说是差的底物, 对 SIRT3-7 来说是更差的底物, 所以, 这种试验可以用于确定体内 SIRT1 的调节剂。

[0289] 5. 药物组合物

[0290] 本文所描述的沉默调节蛋白调节化合物可用常规方法配制, 使用一或多种生理学或药学可接受的载体或赋形剂。例如, 可以配制沉默调节蛋白调节化合物和其可药用盐和溶剂化物, 通过例如注射 (例如 SubQ, IM, IP)、吸入或吹入 (通过口腔或鼻子) 方式给药, 或通过口服、口腔、舌下、透皮、鼻部、肠胃外或直肠给药。在一个实施方案中, 可以在靶细胞存在的位点 (即, 具体组织、器官或液体 (例如血液, 脑脊液, 等等)) 局部给药沉默调节蛋白调节化合物。

[0291] 可以将沉默调节蛋白调节化合物配制为各种给药模式, 包括系统和局部或定域给药。通常在 Remington's Pharmaceutical Sciences (Meade Publishing Co., Easton, PA) 中得到技术和制剂。对于肠胃外给药, 优选注射给药, 包括肌内, 静脉内, 腹腔内和皮下给药。对于注射液, 可以用液体溶液配制所述化合物, 优选生理学相容的缓冲液例如

Hank' s 溶液或 Ringer' s 溶液配制。另外,可以以固体形式配制该化合物,并且在使用之前立即将其再溶解或悬浮。也包括冷冻干燥形式。

[0292] 对于口服给药,药物组合物可以采取例如用常规方法与可药用赋形剂一起制备的片剂、糖锭或胶囊形式,赋形剂例如胶结剂(例如预胶化的玉米淀粉,聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填料(例如乳糖,微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁,滑石粉或硅胶);崩解剂(例如马铃薯淀粉或淀粉羟基乙酸钠);或湿润剂(例如十二烷硫酸钠)。片剂可以利用本领域众所周知的方法进行包衣。口服的液体制剂可以采取例如溶液、浆液或悬浮液形式,或它们可以以干燥产物形式存在,在使用之前,用水或其它合适载体进行配制。这种液体制剂可以通过常规方法用可药用添加剂制备,所述添加剂例如悬浮剂(例如山梨糖醇糖浆,纤维素衍生物或氢化食用脂肪);乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶);非水载体(例如 ationd oil, 酯油,乙醇或分馏植物油);和防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸)。视情况,该制剂还可以含有缓冲盐、调味剂、染色和甜味剂。可以合适地配制口服制剂,以便控制释放活性化合物。

[0293] 对于吸入给药(例如肺部递送),沉默调节蛋白调节化合物可以方便地以气溶胶喷射形式递送,用加压包装或雾化器,用合适的发射剂,例如二氯二氟甲烷,三氯氟甲烷,二氯四氟乙烷,二氧化碳或其它合适气体。在加压气雾剂的情况下,可以通过提供阀门来确定剂量单位,以递送计量的数量。可以配制用于吸入器或吹入器的例如凝胶的胶囊和药筒,使其含有化合物的与合适粉末基料例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0294] 可以将沉默调节蛋白调节化合物配制为注射用的肠胃外给药形式,例如通过快速浓注或连续输液。注射用制剂可以存在于单位剂型,例如安瓿瓶或多剂量容器(加入防腐剂)中。组合物可以采用在油或含水载体中的悬浮液、溶液或乳液形式,并且可以包含配制试剂,例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。或者,活性组分可以以粉末形式存在,在使用之前,用合适载体例如无菌的无热原的水进行配制。

[0295] 还可以将沉默调节蛋白调节化合物配制为直肠用组合物的形式,例如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规栓剂基料例如可可脂和/或其它甘油酯。

[0296] 除了先前所描述的制剂之外,也可以将沉默调节蛋白调节化合物配制为长效制剂。可以用埋入法(例如皮下或肌肉内)或肌肉注射来给药这种长效制剂。由此,例如,沉默调节蛋白调节化合物可以用合适的聚合物或疏水性物质(例如在可接受的油中的乳液形式)或离子交换树脂配制,或以微溶的衍生物形式,例如微溶的盐形式。控制释放形式也包括贴片。

[0297] 在某些实施方案中,可以配制本文所描述的化合物,用于递送至中枢神经系统(CNS)(在 Begley, Pharmacology & Therapeutics 104:29-45(2004)中进行了评述)。药物递送至 CNS 的常规方法包括:神经外科策略(例如脑内注射或侧脑室内输液);药剂的分子操作(例如制备包含转运肽的嵌合融合蛋白,该转运肽对与本身不能穿过 BBB 的药剂组合的内皮细胞表面分子具有亲合性),尝试利用一种 BBB 的内源性运输途径;为了提高药剂的脂质溶解性而设计的药理学策略(例如水溶性药剂与脂质或胆固醇载体的结合);通过高渗透性破坏使 BBB 的完整性暂时破坏(由于将甘露糖醇溶液输注到颈动脉中,或使用生物活性剂,例如血管紧张素肽)。

[0298] 脂质体是容易注射的另外的给药系统。因此,在本发明的方法中,还可以以脂质体

递送系统形式给药活性化合物。脂质体为本领域技术人员所熟知。脂质体可以由各种磷脂例如胆固醇、磷脂酰胆碱硬脂胺形成。本发明方法使用的脂质体包括所有类型的脂质体,包括但不限于:小单层脂质体,大单层脂质体和多层脂质体。

[0299] 制备沉默调节蛋白调节剂例如白藜芦醇或其衍生物的制剂(尤其是溶液)的另一个方法是使用环糊精。环糊精是指 α -、 β -或 γ -环糊精。环糊精详细描述在Pitha等人的美国专利4,727,064中,将其引入本文中作为参考。环糊精是葡萄糖的环状低聚物;这些化合物与任何药物(它的分子可以适合亲脂体寻找的环糊精分子的空隙)形成包含复合物。

[0300] 快速崩解或溶解的剂型可有效用于药理学活性剂的快速吸收,尤其是口腔和舌下吸收。快速融化剂型有益于病人,例如老年和儿科病人,他们难以吞入典型的固体剂型,例如锭和片剂。另外,快速融化剂型克服了与例如咀嚼剂型相关的缺点,其中活性剂保留在病人口腔中的持续时间在测定味道屏蔽数量和病人讨厌活性剂的咽喉砂砾感的程度中起重要作用。

[0301] 药物组合物(包括化妆品制剂)可以包括大约0.00001至100%,例如0.001至10%或0.1%至5%重量的一或多种本文所描述的沉默调节蛋白调节化合物。在另一个实施方案中,该药物组合物包含:(i)0.05至1000mg的本发明化合物或其可药用盐,并(ii)0.1至2克的一或多种可药用赋形剂。

[0302] 在一个实施方案中,将本文所描述的沉默调节蛋白调节化合物加入含有局部载体(其通常适合于局部药物给药)和包含本领域已知的任何这种物质的局部制剂中。可以选择局部载体,以便提供所需形式的组合物,例如软膏剂,洗剂,乳膏剂,微乳剂,凝胶,油,溶液,等等,并且可以包含天然存在的或合成来源物质。优选,所选择的载体不会不利地影响局部制剂的活性剂或其它组分。本文使用的合适局部载体的例子包括:水,醇及其它非毒性的有机溶剂,甘油,矿物油,硅氧烷,凡士林,羊毛脂,脂肪酸,植物油,对羟苯甲酸酯,蜡,等等。

[0303] 制剂可以是无色无味的软膏剂,洗剂,乳膏剂,微乳剂和凝胶剂。

[0304] 沉默调节蛋白调节化合物可以加入软膏剂中,软膏剂通常是半固体制剂,典型地基于凡士林或其它石油衍生物。正如本领域技术人员所理解的那样,所使用的具体软膏基质是可以提供最佳药物递送的基质,并且优选,同时提供其它所需要的特性,例如柔润性,等等。如同其它载体或赋形剂那样,软膏基质应该是惰性的、稳定的、无刺激性的和非敏感性的。

[0305] 沉默调节蛋白调节化合物可以加入洗剂中,洗剂通常是不用摩擦就可以施用于皮肤表面的制剂,并且典型地是液体或半流体制剂,其中固体颗粒(包括活性剂)存在于水或醇基料中。洗剂通常是固体的悬浮液,并且可以包含水包油型的液体油性乳化液。

[0306] 沉默调节蛋白调节化合物可以加入乳膏剂中,其通常是粘性液体或半固体乳化液,可以是水包油型或油包水型。乳膏基质是可用水洗涤的,并且含有油相、乳化剂和水相。油相通常包括凡士林和脂肪醇,例如鲸蜡醇或十八醇;水相通常(尽管不是必须的)超过油相(按体积计算),并且通常含有湿润剂。如Remington's(上文)所述,在乳膏制剂中的乳化剂通常是非离子型、阴离子型、阳离子型或两性表面活性剂。

[0307] 沉默调节蛋白调节化合物可以加入微乳剂中,其通常是两种不互溶液体例如油

和水的热力学稳定的各向同性的清洁分散体,通过表面活性剂分子的界面膜使其稳定(Encyclopedia of Pharmaceutical Technology(New York:Marcel Dekker,1992),9卷)。

[0308] 沉默调节蛋白调节化合物可以加入凝胶制剂中,其通常是由小的无机颗粒构成的悬浮液(两相系统)或基本上均匀地分布在载液中的大的有机分子(单相凝胶剂)组成。尽管凝胶剂通常使用载体水溶液,但醇和油也可以用作载体液体。

[0309] 其它活性剂也可以包括在制剂中,例如,其它消炎剂,镇痛药,抗菌剂,抗真菌药,抗生素,维生素,抗氧化剂和通常存在于防晒制剂中的防晒剂,包括但不限于:邻氨基苯甲酸酯,二苯酮(尤其是二苯酮-3),樟脑衍生物,肉桂酸酯(例如甲氧基肉桂酸辛基),二苯甲酰甲烷(例如丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷),对氨基苯甲酸(PABA)和其衍生物,并水杨酸酯(例如水杨酸辛基酯)。

[0310] 在某些局部制剂中,活性剂的存在数量为制剂的大约0.25wt.%至75wt.%范围内,优选为制剂的大约0.25wt.%至30wt.%范围内,更优选为制剂的大约0.5wt.%至15wt.%范围内,最优选为制剂的大约1.0wt.%至10wt.%范围内。

[0311] 眼睛的病症可以通过例如系统性、局部、眼内注射沉默调节蛋白调节化合物或通过嵌入可释放沉默调节蛋白调节化合物的持续释放装置来治疗或预防。提高沉默调节蛋白的水平和/或活性的沉默调节蛋白调节化合物可以用药学可接受的眼用赋形剂递送,以使该化合物保持与眼睛表面接触足够的时间,使得化合物渗透眼睛的角膜和内部区域,例如前房,后房,玻璃体,水状体,玻璃体液,角膜,虹膜/毛状体,晶状体,脉络膜/视网膜和巩膜。药学可接受的眼用赋形剂可以例如是软膏剂、植物油或包封物质。或者,本发明的化合物可以直接注射到玻璃体和水状体中。在另一个可选实施方案中,可以系统地给药化合物,例如,通过静脉内输液或注射,用于治疗眼睛。

[0312] 本文所描述的沉默调节蛋白调节化合物可以保存在无氧环境中。例如,白藜芦醇或其类似物可以制备成严密的口服胶囊,例如Pfizer, Inc的Capsugel。

[0313] 细胞,例如用沉默调节蛋白调节化合物进行体表外处理,可以按照给药患者移植物的方法来给药,可以例如伴随给药免疫抑制剂药物,例如环孢子菌素A。对于药物配制的一般原理,读者可参考Cell Therapy:Stem Cell Transplantation, Gene Therapy, and Cellular Immunotherapy, by G.Morstyn & W.Sheridan eds, Cambridge University Press,1996;and Hematopoietic Stem Cell Therapy, E.D.Ball, J.Lister & P.Law, Churchill Livingstone,2000。

[0314] 可以在细胞培养物或实验动物中利用标准药理学方法测定沉默调节蛋白调节化合物的毒性和治疗效能。LD50是使50%群体致命的剂量。ED50是在50%群体中治疗有效的剂量。毒性和治疗效果之间的剂量比例(LD50/ED50)是治疗指数。显示出大的治疗指数的沉默调节蛋白调节化合物是优选的。尽管可以使用显示出毒性副作用的沉默调节蛋白调节化合物,但应该仔细设计使这种化合物靶向感染组织位点的递送系统,以便使对未感染细胞的潜在损害最小,并由此降低副作用。

[0315] 可以在配制用于人类的剂量范围中使用由细胞培养试验和动物研究获得的数据。这种化合物的剂量可以在循环浓度(其包括几乎没有毒性的ED50)的范围之内。根据所使用的剂型和所使用的给药途径,剂量可以在该范围之内变化。对于任何化合物,最初可以由细胞培养试验来评估治疗有效剂量。可以用动物模型来配制剂量,以获得在细胞培养中测

定的循环血浆浓度范围,其包括 IC50(即,达到症状最大抑制的一半时的试验化合物的浓度)。这种信息可用于更准确地测定人的有效剂量。血浆中的水平可以例如用高效液相色谱测定。

[0316] 6. 试剂盒

[0317] 本文还提供了试剂盒,例如,治疗目的的试剂盒,或调节细胞寿命或调节细胞程序死亡的试剂盒。试剂盒可以包括例如一或多种预先测定剂量的沉默调节蛋白调节化合物。试剂盒可以任选包括使细胞与化合物接触的装置和使用说明书。装置包括注射器、支架及将沉默调节蛋白调节化合物引入到患者(例如患者的血管)中或将其施加到患者的皮肤上的其它装置。

[0318] 在又一个实施方案中,本发明提供了物质的组合物,其包含本发明的沉默调节蛋白(sirtruin)调节剂和另一种治疗剂(在组合疗法和联用组合物中使用的相同治疗剂),以独立剂型,但彼此相关。本文使用的术语“彼此相关”是指:将独立的剂型包装在一起,或彼此相依附着,以使其容易表明独立剂型是意欲销售的剂型,并且作为相同方案的一部分给药。优选,在泡罩包装或其它多室包装中将药剂和沉默调节蛋白调节剂包装在一起,或以使用者可以分开(例如,在两个容器之间的刻痕线处撕开)的连接的独立密封容器(例如薄箔小袋等)形式。

[0319] 在另一个实施方案中,本发明提供了试剂盒,在独立的容器中,其包含:a)本发明的沉默调节蛋白调节剂;和b)另一种治疗剂,例如说明书的其它地方所描述的那些治疗剂。

[0320] 除非另有陈述,否则,本方法的实践将会使用细胞生物学、细胞培养、分子生物学、转基因生物学、微生物学、重组DNA和免疫学的传统方法,其在本领域的技术范围之内。这种技术在文献中进行了充分解释。参见例如,Molecular Cloning A Laboratory Manual, 2nd Ed., Sambrook, Fritsch 和 Maniatis 编辑(Cold Spring Harbor Laboratory Press:1989); DNA Cloning, Volumes I and II(D. N. Glover 等,1985); Oligonucleotide Synthesis(M. J. Gait ed.,1984); Mullis 等人,美国专利 4,683,195; Nucleic Acid Hybridization(B. D. Hames & S. J. Higgins 编辑,1984年); Transcription And Translation(B. D. Hames & S. J. Higgins 编辑,1984年); Culture Of Animal Cells(R. I. Freshney, Alan R. Liss, Inc.,1987); Immobilized Cells And Enzymes(IRL Press,1986); B. Perbal, A Practical Guide To Molecular Cloning(1984); the treatise, Methods In Enzymology(Academic Press, Inc., N. Y.); Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells(J. H. Miller 和 M. P. Calos 编辑,1987年, Cold Spring Harbor Laboratory); Methods In Enzymology, Vols. 154 和 155(Wu 等人编辑), Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology(Mayer 和 Walker 编辑, Academic Press, London,1987年); Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV(D. M. Weir 和 C. C. Blackwell 编辑,1986年); Manipulating the Mouse Embryo,(Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y.,1986)。

实施例

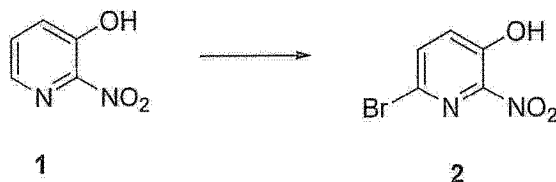
[0321] 通过参考下列实施例更容易了解对本发明的一般描述,这些实施例仅为说明本发

明一些方面及实施方案,而不是用来以任何方式限制本发明。

[0322] 实施例 1N-(吡啶-4-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物 500)的制备:

[0323] 步骤 1. 6-溴-2-硝基吡啶-3-醇(2)的合成:

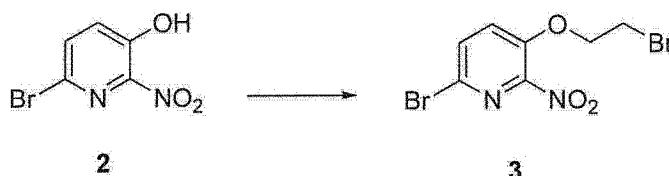
[0324]



[0325] 在 0 °C 下,将 Br₂ 缓慢地加入到 2-硝基吡啶-3-醇(1;80.0g,570mmol)和 NaOCH₃(30.8g,570mmol)在甲醇(600mL)中的混合物中,并在该温度下搅拌 30 分钟。将 AcOH(1.5mL)加入到该混合物中,并再次搅拌 10 分钟。然后将粗的反应混合物真空浓缩,得到黄色固体,将其在混合的石油醚/EtOAc 中研磨,得到 6-溴-2-硝基吡啶-3-醇(2;35.0g,28%)。MS(ESI) 计算值:C₅H₃BrN₂O₃(m/z):217.93。

[0326] 步骤 2. 6-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-硝基吡啶(3)的合成:

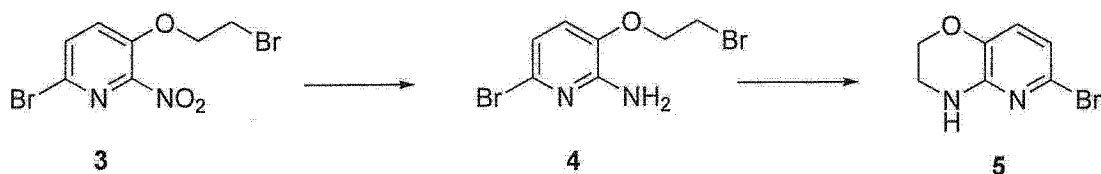
[0327]



[0328] 将 PPh₃(900mg,3.4mmol)溶于 THF(10mL)中。在 0 °C 下,将偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)(688mg,3.4mmol)滴加到该溶液中。将该混合物在 0 °C 下搅拌 30 分钟。出现白色固体。然后在 0 °C 下滴加 2-溴乙-1-醇(427mg,3.4mmol)和 6-溴-2-硝基吡啶-3-醇(2;500mg,2.29mmol)的 THF 溶液。白色固体消失,并将生成的混合物在室温下搅拌 2 小时。通常,蒸发(concentrate)该溶剂,并将混合物通过硅胶色谱法纯化,得到 6-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-硝基吡啶(3;600mg,80%)。MS(ESI) 计算值:C₇H₆Br₂N₂O₃(m/z):323.87。

[0329] 步骤 3. 6-溴-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(5)的合成

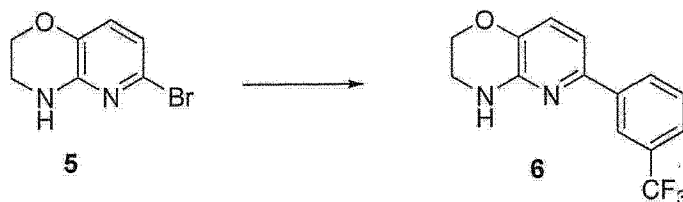
[0330]



[0331] 按照 WO 2007/118130 中所提及的制备 6-溴-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮的相似方法来制备。向 6-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-硝基吡啶(3;560mg,1.73mmol)的冰醋酸(6mL)溶液中以一批加入 Fe(387mg,6.91mmol)。将该反应混合物于 90 °C 加热 5 小时,然后冷却下来,用 EtOAc 稀释,并通过硅胶填料(plug)过滤,用 EtOAc 作为洗脱液。蒸发 AcOH 后,将残余物 4 溶于 DMF(5mL)中,加入 K₂CO₃(716mg,5.19mmol),并将该混合物于 90 °C 加热过夜。通常,蒸发该溶剂,并将混合物通过硅胶色谱法纯化,得到 6-溴-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(5;185mg,50%)。MS(ESI) 计算值:C₇H₇BrN₂O(m/z):213.97。

[0332] 步骤 4. 6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(6)的合成:

[0333]

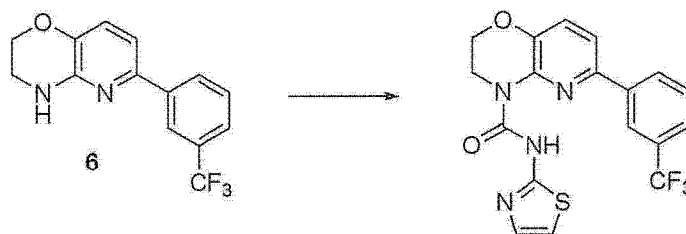


[0334] 将 6-溴-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(5; 2.0g, 9.30mmol)、3-(三氟甲基)-苯基硼酸(2.65g, 13.95mmol)、Pd(Ph₃)₄(215mg, 0.186mmol) 和 CsCO₃(6.0g, 18.6mmol) 都溶于二噁烷:H₂O 的混合物(45mL:1mL)中,并于 50°C 加热过夜。通过 LCMS 看到产物峰,但是还存在一些起始物料,加入更多的硼酸,于 50°C 搅拌过夜。起始物料峰未改变,冷却至室温,一些沉淀开始析出(crash out)。用水(40mL)稀释,用 EtOAc(3x40mL)萃取,用盐水洗涤,经 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩并通过 ISCO 硅胶柱(0 至 100% EtOAc/戊烷)纯化,收集 6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(6)的混合级分。MS(ESI) 计算值:C₁₄H₁₁F₃N₂O(m/z) 280.08, 实测值:281[M+H]。

[0335] 可以使用该通常的偶合方法,通过用合适的硼酸代替 3-(三氟甲基)-苯基硼酸,制备各种 6-芳基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪衍生物。

[0336] 步骤 5. N-(噻唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物 500)的合成

[0337]



化合物 500

[0338] 根据类似于 Gool 等 Tet Lett, 2008, 49, 7171-7173 中所述的文献方法制备。向溶解在 CH₂Cl₂(大约 3mL)中的起始物料 6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(6; 50mg, 0.18mmol) 中加入三乙胺(0.06mL, 0.43mmol), 搅拌并然后加入三光气(21.13mg, 0.07mmol) 在 1mL CH₂Cl₂ 中的溶液。将该反应搅拌大约 10 分钟, 然后加入 2-氨基噻唑(28.52mg, 0.29mmol), 并进行反应 30 分钟。仍然还存在少量的起始物料, 所以加入多于 1 当量的 2-氨基噻唑, 并搅拌 30 分钟。将该反应用 CH₂Cl₂ 稀释, 用 10% NH₄Cl 洗涤, 并将有机层萃取, 进行柱色谱法(CH₂Cl₂: MeOH(0-3%)) 纯化。在 MeOH 中重结晶, 得到所需的 N-(噻唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物 500), 通过 UV 测得大约 90% 纯度。MS(ESI) 计算值:C₁₄H₁₃F₃N₄O₂S(m/z) 406.07, 实测值:407[M+H]。

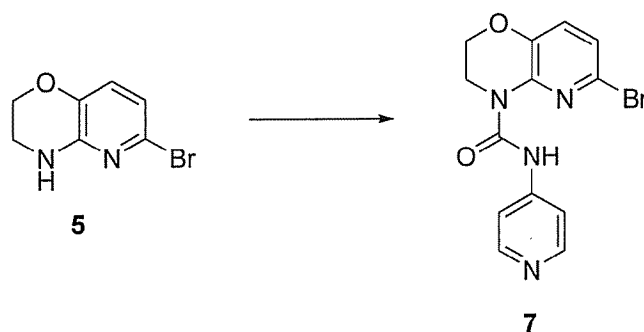
[0339] 可以使用该通常的方法, 通过用合适的胺代替 2-氨基噻唑, 制备各种 6-芳基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺衍生物。

[0340] 实施例 2. 6-(3-氯苯基)-N-(吡啶-4-基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁

嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物541)的制备

[0341] 步骤1. 6-溴-N-(吡啶-4-基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(7)的合成

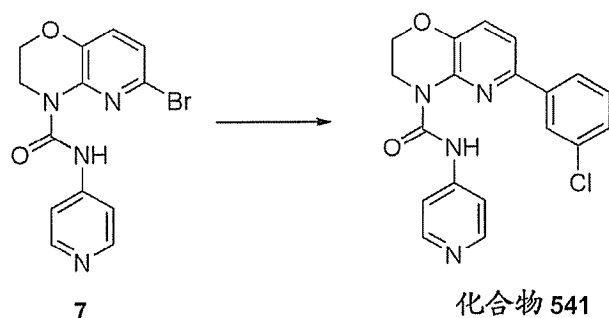
[0342]



[0343] 根据类似于 Gool 等 Tet Lett, 2008, 49, 7171-7173 中所述的文献方法制备。将 6-溴-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(5)和 4-氨基吡啶在本文中所述的一般的脲形成条件下反应,并通过柱色谱法纯化,用 EtOAc : 戊烷洗脱,得到 6-溴-N-(吡啶-4-基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(7; 62mg, 62%)。MS(ESI) 计算值: $C_{13}H_{11}BrN_4O_2$ (m/z) 335. 16, 实测值: 336 [M+H]。

[0344] 步骤2. 6-(3-氯苯基)-N-(吡啶-4-基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物541)的合成

[0345]

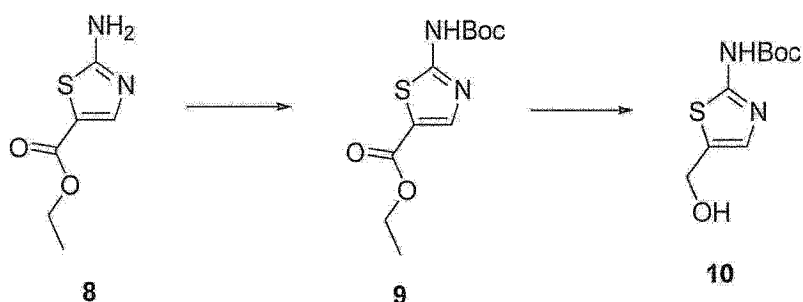


[0346] 按照上述一般的偶合方法,将 6-溴-N-(吡啶-4-基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(7; 275.5mg, 0.822mmol)、3-(三氟甲基)-苯基硼酸(160.2mg, 1.03mmol)和 $CsCO_3$ (0.725g, 2.1mmol) 全部溶于二噁烷: H_2O 的混合物(15mL : 1.5mL)中,并加热至 60℃ 过夜。通过 TLC 监测该反应。将粗的反应混合物用水(8mL)稀释,用 CH_2Cl_2 (3x10mL) 萃取,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩并通过柱色谱法纯化,用 EtOAc : 戊烷洗脱,得到 6-(3-氯苯基)-N-(吡啶-4-基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物541; 110mg, 36%)。MS(ESI) 计算值: $C_{19}H_{15}ClN_4O_2$ (m/z) 366. 8, 实测值: 368 [M+H]。

[0347] 实施例3. N-(5-(吡咯烷-1-基甲基)噻唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物505)的制备

[0348] 步骤1. 5-(羟基甲基)噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(10)的合成

[0349]

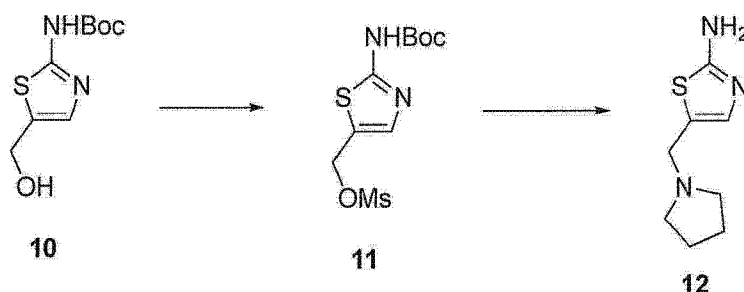


[0350] 将 2-氨基噻唑-5-甲酸乙酯 (8 ;145g, 840mmol)、焦碳酸二叔丁基酯 (275g, 1260mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP) (5mg, 催化量) 在 THF (2175mL) 中的浆料于 30°C 搅拌 5.5 小时。将该反应混合物浓缩至干, 并加入 EtOAc (1450mL)。将有机溶剂用水 (2x435mL) 和盐水 (2x145mL) 洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 并浓缩, 得到 2-(叔丁氧基羰基氨基)噻唑-5-甲酸乙酯 (9 ;227g, 99.23%), 为粗产物, 其不需任何进一步的纯化用于下一步骤中。MS (ESI) 计算值: $C_{11}H_{16}N_2O_4S$ (m/z) 272.32。

[0351] 将搅拌下的 2-(叔丁氧基羰基氨基)噻唑-5-甲酸乙酯 (9 ;227g, 830mmol) 在无水 THF (1512mL) 中的溶液冷却至 -45°C。用 1 小时加入三乙基氢化硼锂 (superhydride) 的 THF (1.0M, 1877mL) 溶液, 然后将该反应混合物于 -45°C 搅拌 2 小时, 温热至室温保持 20 小时。将该反应用盐水终止, 并温热至室温。将该混合物浓缩, 溶于 EtOAc 中, 并用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (石油醚 / 乙酸乙酯 = 1 : 1) 纯化, 得到 5-(羟基甲基)噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯 (10 ;95g, 49%)。MS (ESI) 计算值: $C_9H_{14}N_2O_3S$ (m/z) 230.28。

[0352] 步骤 2. 5-(吡咯烷-1-基甲基)噻唑-2-胺-盐酸盐 (12) 的合成

[0353]



[0354] 将 5-(羟基甲基)噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯 (10 ;37g, 160mmol)、三乙胺 (24.2g, 240mmol) 的 CH_2Cl_2 (231mL) 溶液冷却至 0°C。加入甲磺酰氯 (23.16g, 200mmol), 并将该混合物用 CH_2Cl_2 (2x93mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到甲磺酸 2-(叔丁氧基羰基氨基)噻唑-5-基)甲酯 (11 ;40g, 75%)。MS (ESI) 计算值: $C_{10}H_{16}N_2O_5S_2$ (m/z) 308.37。

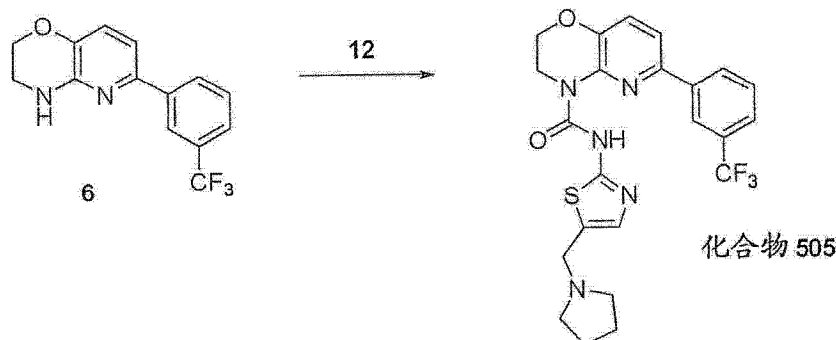
[0355] 在 0°C 下, 向搅拌下的甲磺酸 2-(叔丁氧基羰基氨基)噻唑-5-基)甲酯 (11 ;40g, 0.13mol) 的 CH_2Cl_2 (140mL) 溶液中加入吡咯烷 (37.69g, 530mmol), 温热至室温。将该混合物用饱和的 $NaHCO_3$ 和盐水 (93mL) 洗涤。将有机溶剂经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并通过硅胶柱色谱法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1 : 1) 纯化, 得到 5-(吡咯烷-1-基甲基)噻唑-2-胺 (为游离胺) (12 ;34g, 75%)。MS (ESI) 计算值: $C_8H_{13}N_3S$ (m/z) 183.27。

[0356] 向搅拌下的 5-(吡咯烷-1-基甲基)噻唑-2-胺 (12 ;34g, 190mmol) 的甲醇 (121mL) 溶液中鼓入 HCl (气体), 并通过 TLC 监测直至所有的物质完全消耗。除去溶剂, 并

加入 EtOAc (121mL), 形成沉淀。将该混合物过滤, 将滤饼依次用 EtOAc 洗涤, 得到 5-(吡咯烷-1-基甲基) 噻唑-2-胺 (为 HCl 盐) (12 ; 20.6g, 67%), 为白色固体。MS (ESI) 计算值: $C_8H_{13}N_3S \cdot HCl$ (m/z) 219.73, 实测值: 184 [M+H]。

[0357] 步骤 3. N-(5-(吡咯烷-1-基甲基) 噻唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基) 苯基)-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪-4(3H)-甲酰胺 (化合物 505) 的合成

[0358]

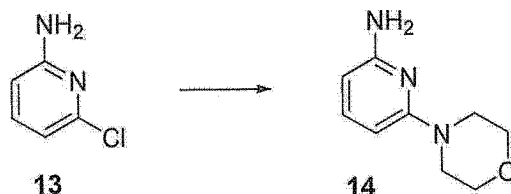


[0359] 根据上述的一般方法进行制备, 得到 N-(5-(吡咯烷-1-基甲基) 噻唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基) 苯基)-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪-4(3H)-甲酰胺 (化合物 505), 将其通过柱色谱法纯化, 用 EtOAc : 戊烷洗脱, 得到 N-(5-(吡咯烷-1-基甲基) 噻唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基) 苯基)-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪-4(3H)-甲酰胺 505 (64.3mg, 53%)。MS (ESI) 计算值: $C_{23}H_{22}F_3N_5O_2S$ (m/z) 489.51, 实测值: 491 [M+H]。

[0360] 实施例 4. N-(6-吗啉代吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基) 苯基)-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪-4(3H)-甲酰胺-三氟乙酸盐 (化合物 506) 的制备:

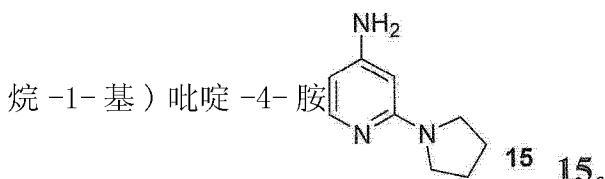
[0361] 步骤 1. 6-吗啉代吡啶-2-胺 (14) 的合成

[0362]



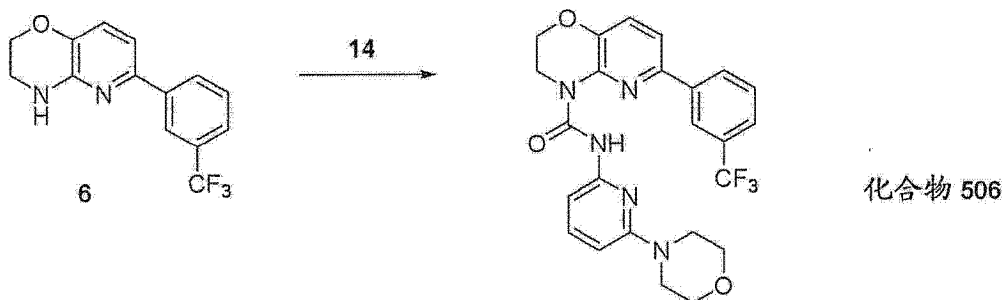
[0363] 将 4-氯-2-氨基吡啶 (13 ; 19.3g, 150mmol), K_2CO_3 (41.7g, 0.30mol) 和吗啉 (38.9mL, 450mmol) 在 DMSO (150mL) 中的混合物于 190°C (油浴) 搅拌 10 小时。冷却至室温后, 加入水 (300mL), 并用乙酸乙酯 (4x150mL) 萃取。将合并的有机层用水 (3x25mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (10 : 1 石油醚 : 乙酸乙酯) 纯化, 得到 6-吗啉代吡啶-2-胺, 为白色固体 (14 ; 9.0g, 54.8mmol)。MS (ESI) 计算值: $C_9H_{13}N_3O$ (m/z) : 179.11, 实测值: 180 [M+H]。

[0364] 按照上述相同的顺序 (sequence), 由 2-氯吡啶-4-胺开始, 制备 2-(吡咯



[0365] 步骤 2. N-(6-吗啉代吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基) 苯基)-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪-4(3H)-甲酰胺-三氟乙酸盐 (化合物 505) 的合成

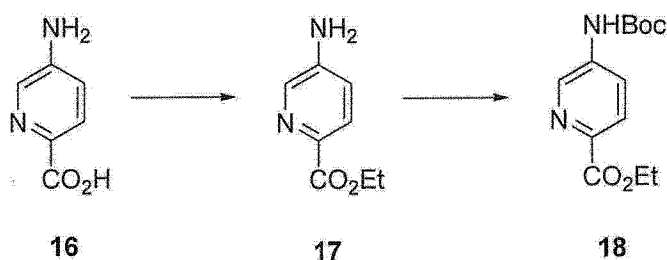
[0366]



[0367] 根据上述的一般方法进行制备,得到N-(6-吗啉代吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-4(3H)-甲酰胺(506),将其通过柱色谱法(EtOAc:戊烷)纯化,随后通过HPLC纯化,用MeOH和0.1% TFA洗脱,得到TFA盐(68.2mg,32%)。MS(ESI)计算值: $C_{24}H_{22}F_3N_5O_3 \cdot C_2H_3O_2F_3$ (m/z)599.48,实测值:486[M+H]。

[0368] 实施例5.N-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-4(3H)-甲酰胺(化合物507)的制备

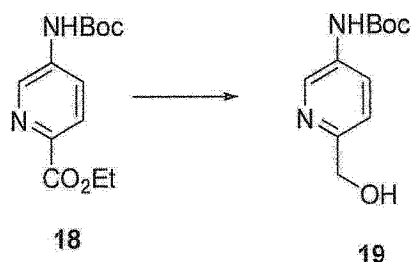
[0369] 步骤1.5-(叔丁氧基羰基氨基)吡啶-2-甲酸(picolinate)乙酯(18)的合成
[0370]



[0371] 在0℃下,向5-氨基吡啶甲酸(16;8.4g,60.8mmol)的乙醇(100mL)溶液中加入SOCl₂(14.5g,120mmol)。将该混合物回流12小时。除去溶剂,加入饱和的Na₂CO₃溶液以调节pH=9,并过滤,得到固体。真空干燥,得到5-氨基吡啶-2-甲酸乙酯(17;7.5g,,75%)。MS(ESI)计算值: $C_8H_{10}N_2O_2$ (m/z)166.18。

[0372] 向5-氨基吡啶-2-甲酸乙酯(17;7.5g,45mmol)的t-BuOH(60mL)和丙酮(20mL)溶液中加入DMAP(0.10g,0.9mmol)和焦碳酸二叔丁基酯(19.6g,90mmol)。将该反应于室温搅拌过夜。除去溶剂,加入己烷(150mL),于-20℃冷却2小时。将该混合物过滤,并将该固体真空干燥,得到5-(叔丁氧基羰基氨基)吡啶-2-甲酸乙酯(18;8.9g,53%)。MS(ESI)计算值: $C_{13}H_{18}N_2O_4$ (m/z)266.29。

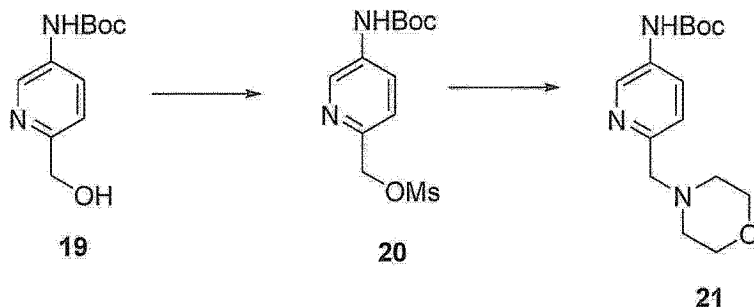
[0373] 步骤2.6-(羟基甲基)吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(19)的合成
[0374]



[0375] 在0℃下,在氮气下,用30分钟向搅拌下的5-(叔丁氧基羰基氨基)吡啶-2-甲酸乙酯(18;8.9g,24mmol)的乙醚(200mL)溶液中加入氢化锂铝(LAH)(1.8g,48mmol)的乙醚

(100mL) 溶液。将该反应混合物搅拌 3 小时,加入水 (1mL) 和 10% NaOH 溶液 (2mL), 并将该混合物过滤, 并将滤液经 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到化合物 6-(羟基甲基)吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (19 ; 4.2g, 78%)。MS (ESI) 计算值 : $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (m/z) 224.26。

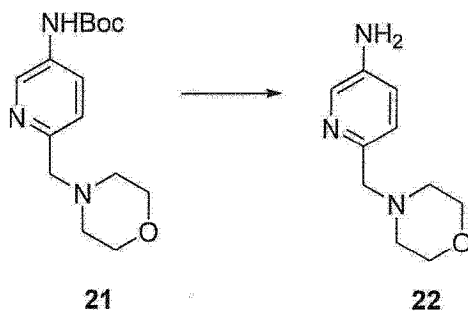
[0376] 步骤 3. 6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (21) 的合成
[0377]



[0378] 在 0°C 下, 用 30 分钟向 6-(羟基甲基)吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (19 ; 4.2g, 18.8mmol) 和 DIPEA (7.0g, 56.4mmol) 的 THF (20mL) 溶液中加入 MSCl (2.8g, 24.4mmol), 并将该混合物搅拌 1 小时。将该反应通过加入饱和的 NaHCO_3 水溶液来终止, 用 EtOAc (3x60mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 并经 Na_2SO_4 干燥。除去有机溶剂, 得到化合物甲磺酸 (5-(叔丁氧基羰基氨基)吡啶-2-基)甲酯 (20 ; 5.5g), 其不需进一步纯化用于下一步骤中。

[0379] 将甲磺酸 (5-(叔丁氧基羰基氨基)吡啶-2-基)甲酯 (20 ; 1.70g)、吗啉 (1.0g, 11.3mmol) 和 K_2CO_3 (2.30g, 16.9mmol) 在乙腈 (30mL) 中的混合物在室温下搅拌 12 小时。加入水 (30mL), 并将该混合物用乙酸乙酯 (3x30mL) 萃取, 并经 MgSO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过硅胶色谱法 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 1 : 1 至 1 : 3) 纯化, 得到 6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (21 ; 1.20g, 71%, 两步)。MS (ESI) 计算值 : $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ (m/z) 293.36。

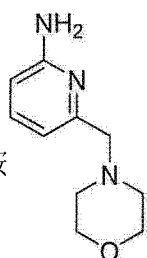
[0380] 步骤 4. 6-(吗啉代甲基)吡啶-3-胺 (2.2) 的合成
[0381]



[0382] 向 6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (21 ; 1.20g, 4.1mmol) 的 CH_2Cl_2 (20mL) 溶液中加入 TFA (6mL)。将该混合物在室温下搅拌 12 小时。真空除去溶剂, 并将该固体用饱和的 Na_2CO_3 溶液碱化成 $\text{pH} = 9$, 将该混合物浓缩至干, 并酸化成 $\text{pH} = 1$, 碱化成 $\text{pH} = 9$, 并浓缩至干。将残余物用乙酸乙酯 (3x25mL) 洗涤, 将合并的有机层浓缩, 得到 6-(吗啉代甲基)吡啶-3-胺 (22 ; 450mg, 56%)。MS (ESI) 计算值 : $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ (m/z) 193.25, 实测值 : 194 [M+H]。

[0383] 按照上述相同的顺序, 由 6-氨基吡啶-2-甲酸 (picolinic acid) 开始, 制备

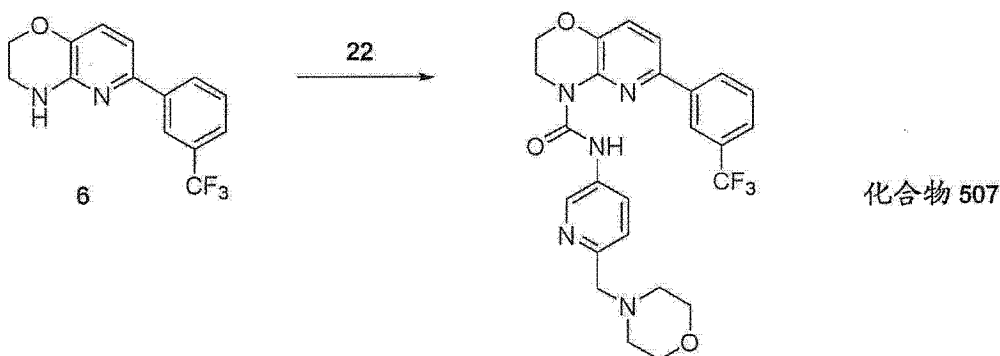
6-(吗啉代甲基)吡啶-2-胺



23 23.

[0384] 步骤 5. N-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物 507)的合成

[0385]

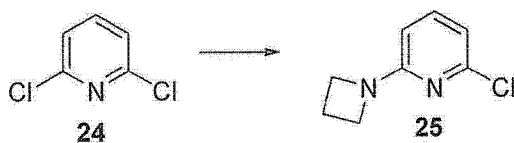


[0386] 根据上述的一般方法进行制备,得到 N-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物 507),将其通过柱色谱法(EtOAc:戊烷)纯化,随后通过 HPLC 纯化,用 MeOH 和 0.1% TFA 洗脱,得到 TFA 盐(112.3mg,51%)。MS(ESI) 计算值: $C_{25}H_{24}F_3N_5O_3 \cdot C_2H_2O_2F_3$ (m/z)613.5,实测值:500[M+H]。

[0387] 实施例 6. N-(6-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺-三氟乙酸盐(化合物 512)的制备:

[0388] 步骤 1. 2-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯吡啶(25)的合成:

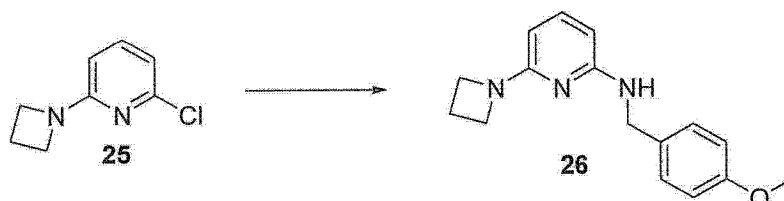
[0389]



[0390] 将 2,6-二氯吡啶(24;10.0g,67.6mmol)、氮杂环丁烷盐酸盐(6.3g,67.6mmol)和 K_2CO_3 (23.3g,169mmol) 在 DMSO(100mL) 中的混合物于 110°C 搅拌 12 小时。加入水(150mL),并将该混合物用乙酸乙酯(100mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mLx3)洗涤,并经 Na_2SO_4 干燥,浓缩至干,得到 2-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯吡啶(25;10.5g),将其不需进一步纯化用于下一步骤。MS(ESI) 计算值: $C_8H_9ClN_2$ (m/z):168.05。

[0391] 步骤 2. 6-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺(26)的合成:

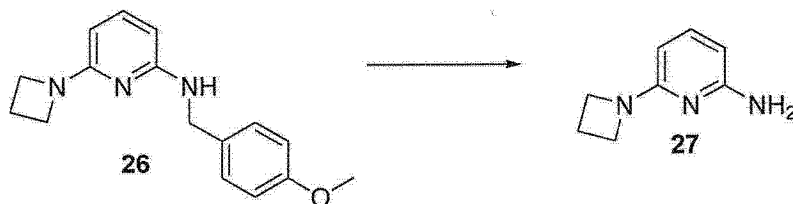
[0392]



[0393] 在 N_2 下, 将 2-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯吡啶 (25 ; 1.68g, 10.0mmol)、4-甲氧基苄基胺 (1.35g, 10.0mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (0.27g, 0.29mmol)、BINAP (0.37g, 0.60mmol) 和 $t-BuONa$ (1.12g, 10.0mmol) 在 CH_2Cl_2 (20mL) 中的混合物于 $110^\circ C$ 搅拌 12 小时。将该混合物用水 (100mL) 稀释, 用水 (3x50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (5 : 1 石油醚 : 乙酸乙酯) 纯化, 得到 6-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(4-甲氧基苄基) 吡啶-2-胺, 为黄色油状物 (26 ; 2.60g, 9.67mmol)。MS (ESI) 计算值 : $C_{16}H_{19}N_3O$ (m/z) : 269.15。

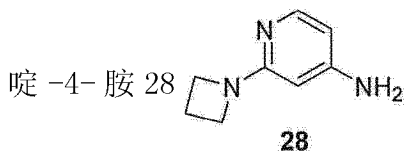
[0394] 步骤 3. 6-(氮杂环丁烷-1-基) 吡啶-2-胺 (27) 的合成 :

[0395]



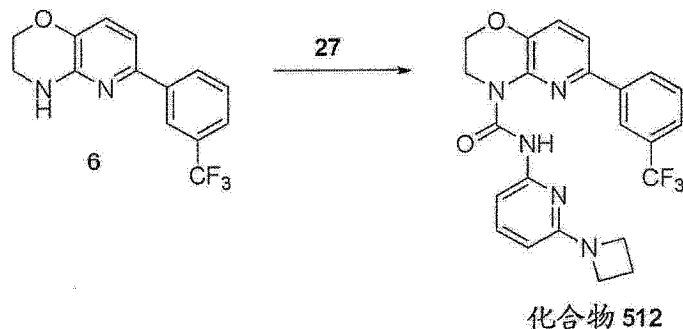
[0396] 将 6-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(4-甲氧基苄基) 吡啶-2-胺 (26 ; 2.5g, 9.3mmol) 和 TFA (20.0mL) 的二氯甲烷 (40mL) 溶液在室温下搅拌 3 小时。通过用 Na_2CO_3 将 pH 调节至 9, 并用 EtOAc (3x 50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (2x50mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过硅胶色谱法 (1 : 1 石油醚 : 乙酸乙酯) 纯化, 得到 6-(氮杂环丁烷-1-基) 吡啶-2-胺, 为白色固体 (27 ; 50mg, 0.33mmol)。MS (ESI) 计算值 : $C_8H_{11}N_3$ (m/z) : 149.10, 实测值 : 150 [M+H]。

[0397] 按照上述相同的顺序, 由 2,4-二氯吡啶开始, 制备 2-(氮杂环丁烷-1-基) 吡



[0398] 步骤 4. N-(6-(氮杂环丁烷-1-基) 吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基) 苯基)-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪-4(3H)-甲酰胺-三氟乙酸盐 (化合物 512) 的合成 :

[0399]



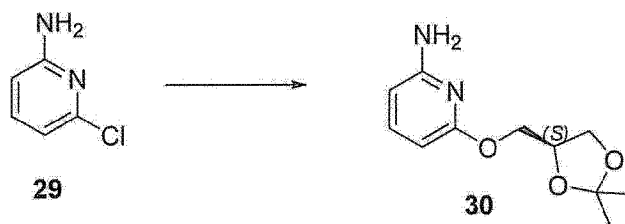
[0400] 根据上述的一般方法进行制备, 得到 N-(6-(氮杂环丁烷-1-基) 吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基) 苯基)-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪-4(3H)-甲酰胺 (化合物 512), 将其通过 HPLC 纯化, 用 MeOH 和 0.1% TFA 洗脱, 得到 TFA 盐 (化合物 512 ; 47.4mg, 47%)。MS (ESI) 计算值 : $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2 \cdot C_2H_2F_3$ (m/z) 569.45, 实测值 : 456 [M+H]。

[0401] 实施例 7. (R)-N-(6-(2,3-二羟基丙氧基) 吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基) 苯

基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物570)的制备:

[0402] 步骤1. (S)-6-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)吡啶-2-胺(30)的合成:

[0403]

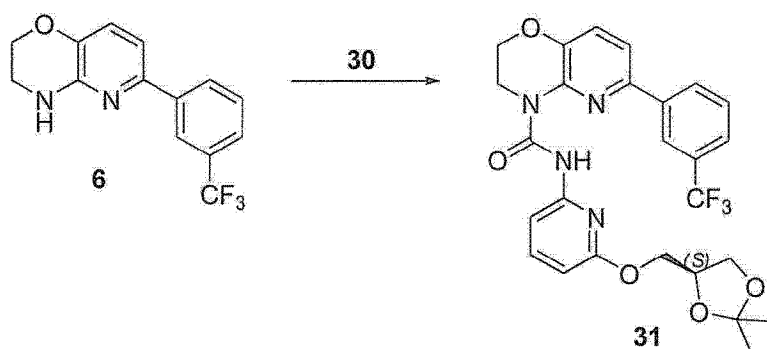


[0404] 在室温下,向(S)-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲醇(19.5g, 150mmol)的二噁烷(250mL)溶液中加入NaH(6.0g,60%),并搅拌30分钟。然后加入2-氨基-6-氯吡啶(29;6.43g,50mmol),并将该混合物在回流下搅拌48小时。加入水,并用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用水(6x50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,并通过硅胶色谱法(20:1二氯甲烷:甲醇)纯化,得到(S)-6-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)吡啶-2-胺,为油状物(30;5.7g,25.4mmol,51%)。MS(ESI)计算值:C₁₁H₁₆N₂O₃(m/z)224.12,实测值:225[M+H]。

[0405] 按照上述相同的顺序,使用(R)-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲醇制备(R)-6-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)吡啶-2-胺。类似地,按照上述相同的顺序,使用(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲醇制备6-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)吡啶-2-胺。

[0406] 步骤2. (S)-N-(6-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(31)的合成:

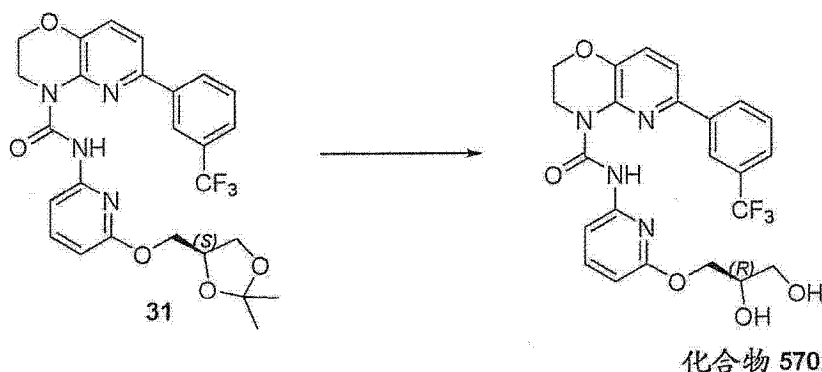
[0407]



[0408] 根据上述的一般方法进行制备,得到(S)-N-(6-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(31)。MS(ESI)计算值:C₂₆H₂₅F₃N₄O₅(m/z)530.18。

[0409] 步骤3. (R)-N-(6-(2,3-二羟基丙氧基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物570)的合成:

[0410]



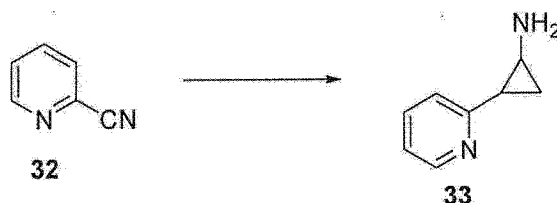
[0411] 将 (S)-N-(6-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺 (31; 109mg, 0.21mmol) 与 10 滴浓 HCl 一起溶于 MeOH(12mL) 中。将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 并然后减压浓缩。通过硅胶色谱法纯化, 得到 (R)-N-(6-(2,3-二羟基丙氧基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺 (化合物 570; 75mg, 75%)。MS (ESI) 计算值: $C_{23}H_{21}F_3N_4O_5$ (m/z) 490.15, 实测值: 491 [M+H]。

[0412] 使用步骤 2 中的 (R)-6-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)吡啶-2-胺, 随后按照步骤 3 的方法, 得到化合物 571 的产物。

[0413] 实施例 8. N-(1-(吡啶-2-基)环丙基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺 (化合物 633) 的制备

[0414] 步骤 1. 2-(吡啶-2-基)环丙胺 (33) 的合成

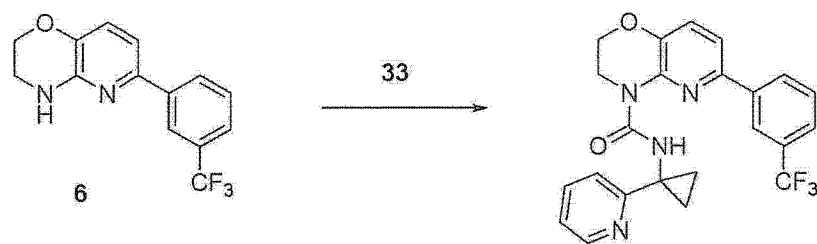
[0415]



[0416] 根据类似于 Bertus 等, JOC, 2002, 67, 3965-3968 中所述的文献方法制备。在 50°C 下, 向搅拌下的 2-氰基吡啶 (4.0g, 38.42mmol) 和 $Ti(O-iPr)_4$ (13mL, 43.31mmol) 的 THF (64mL) 溶液中加入 EtMgBr (26mL, 3M 的 THF 溶液, 78.74mmol)。该混合物搅拌 2 小时, 并在 50°C 下加入 $BF_3 \cdot Et_2O$ (10mL, 78.74mmol)。将该混合物搅拌过夜。将该混合物用 NaOH 水溶液调节至 pH = 9, 并用乙酸乙酯 (39mLx2) 萃取。将合并的有机层用水 (79mLx2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 通过硅胶色谱法 (CH_2Cl_2 : 甲醇 = 10:1) 纯化, 得到油状物。将该油状物溶于 CH_2Cl_2 (79mL) 中。加入草酸 (1.4g, 11.1mmol) 的甲醇 (8mL) 溶液, 并搅拌 1.5 小时, 得到固体。将该固体过滤收集, 并用 CH_2Cl_2 /MeOH (39mL, v/v = 10:1) 和乙醚 (16mL) 洗涤, 真空干燥, 得到固体的 2-(吡啶-2-基)环丙胺 (33; 1.2g, 13.6%)。MS (ESI) 计算值: $C_8H_{10}N_2$ (m/z) 134.08。

[0417] 步骤 2. N-(1-(吡啶-2-基)环丙基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺 (化合物 633) 的合成

[0418]



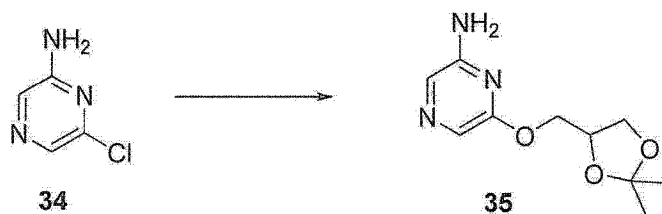
化合物 633

[0419] 根据上述的一般方法进行制备,得到N-(1-(吡啶-2-基)环丙基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]咪唑-4(3H)-甲酰胺(化合物633;126.2mg,43%)。MS(ESI)计算值: $C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$ (m/z)440.42,实测值:441[M+H]。

[0420] 实施例9.N-(6-(2,3-二羟基丙氧基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]咪唑-4(3H)-甲酰胺(化合物696)的制备

[0421] 步骤1.6-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)吡啶-2-胺(35)的合成

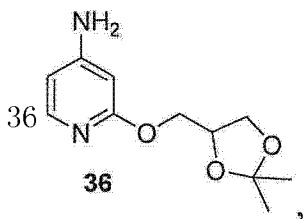
[0422]



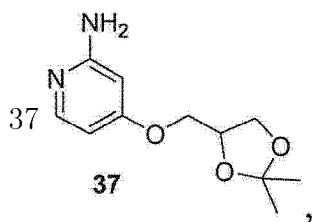
[0423] 在室温下,向丙酮缩甘油(48.7g,0.369mol)的1,4-二噁烷(1500mL)溶液中加入NaH(14.8g,369mmol),并搅拌2小时。然后加入6-氯吡啶-2-胺(34;16.0g,123mmol),并将该混合物在120℃下搅拌12小时。除去溶剂,加入乙酸乙酯(1000mL)。将该混合物用盐水(1000mLx3)洗涤,将有机溶剂经 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,并通过硅胶色谱法(二氯甲烷:甲醇=30:1-10:1)纯化,得到6-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)吡啶-2-胺(35;13.8g,61.3mmol,50%),为黄色固体。MS(ESI)计算值: $C_{10}H_{15}N_3O_3$ (m/z)225.24,实测值:226[M+H]。

[0424] 按照上述相同的顺序,分别由2-溴吡啶-4-胺、4-氯吡啶-2-胺、4-氯-6-甲基嘧啶-2-胺和2-氯嘧啶-4-胺开始,制备

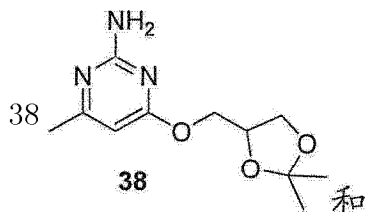
[0425] 2-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)吡啶-4-胺



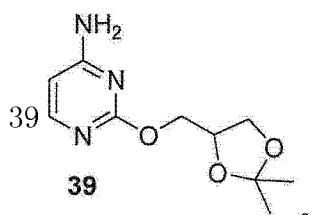
[0426] 4-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)吡啶-2-胺



[0427] 4-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-2-胺

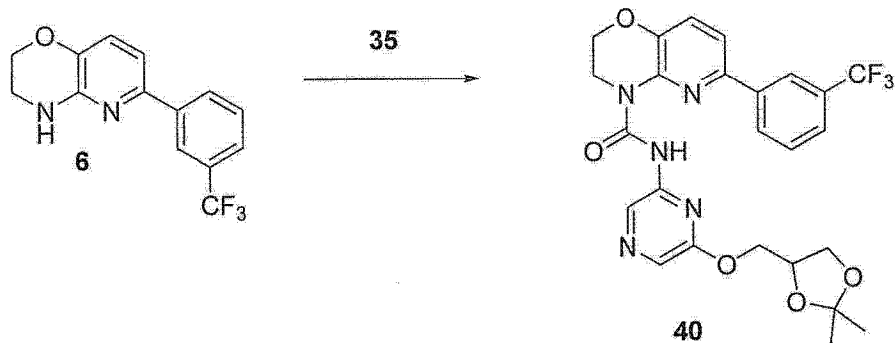


[0428] 2-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)嘧啶-4-胺



[0429] 步骤 2. N-(6-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)吡嗪-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺 (40) 的合成

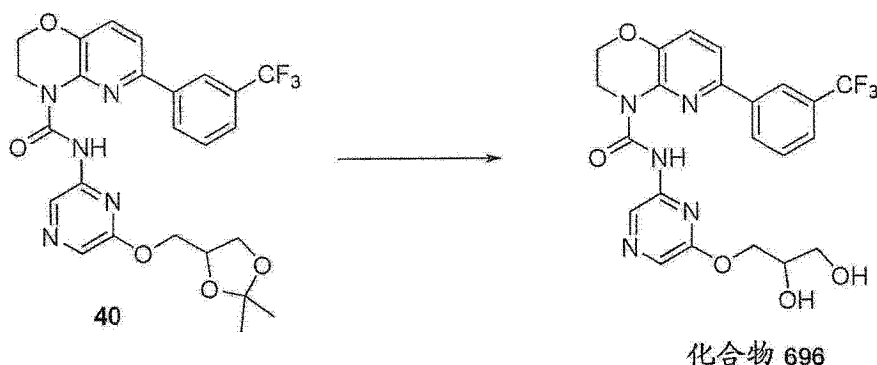
[0430]



[0431] 根据上述的一般方法进行制备,得到 N-(6-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)吡嗪-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺 (40; 21.6mg, 42%)。MS(ESI) 计算值: $C_{25}H_{24}F_3N_5O_5$ (m/z) 531.48, 实测值: 532 [M+H]。

[0432] 步骤 3. N-(6-(2,3-二羟基丙氧基)吡嗪-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺 (化合物 696) 的合成

[0433]

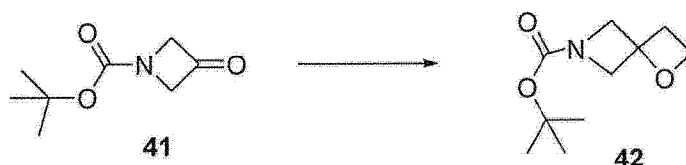


[0434] 使用与获得化合物 570 相同的脱保护基的顺序制备化合物 696。将 N-(6-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)吡嗪-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺溶于 MeOH 中,加入 10 滴浓 HCl,在室温下搅拌 1 小时,通过 HPLC 纯化,得到 N-(6-(2,3-二羟基丙氧基)吡嗪-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物 696,21.6mg,36%)。MS(ESI) 计算值: $C_{22}H_{20}F_3N_5O_5$ (m/z) 491.42,实测值:492[M+H]。

[0435] 实施例 10. N-(6-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物 823)的制备

[0436] 步骤 1. 1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酸叔丁酯(42)的合成

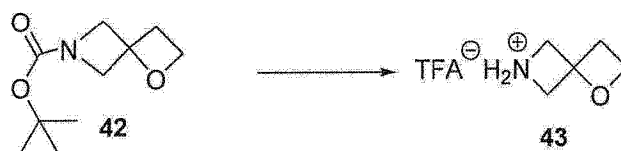
[0437]



[0438] 在 50℃下,向三甲基碘化亚砷(80g,370mmol)的无水叔-BuOH(1.4L)的悬浮液中加入叔丁醇钾(41.3g,0.37mmol),此时该混合物变成混浊的悬浮液。将该混合物在该温度下搅拌 1.5 小时,随后加入 3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(41;25g,150mmol)。将该悬浮液于 50℃搅拌 48 小时。将其冷却至室温,并将该混合物在饱和的 NH_4Cl 水溶液(30ml)和 EtOAc(50ml)之间分配。分离各相,将水相用 EtOAc(50ml)萃取。将合并的有机相干燥(Na_2SO_4),过滤,并真空浓缩。经硅胶快速色谱法(己烷:EtOAc 2:1→0:1 梯度洗脱)纯化后,得到 1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酸叔丁酯(42;8g,28%)。MS(ESI) 计算值: $C_{24}H_{19}F_3N_6O_2$ 199.1。

[0439] 步骤 2. 1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 TFA 盐(43)的合成

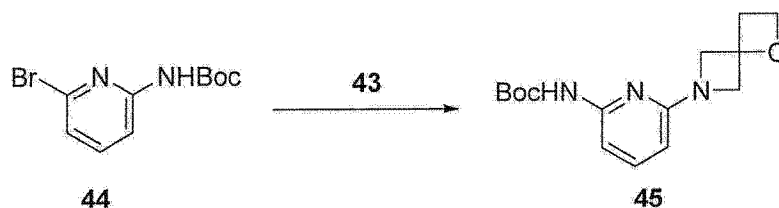
[0440]



[0441] 在 20℃下,向 1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酸叔丁酯(42;3g,15.06mmol)的 CH_2Cl_2 (10ml)溶液中加入 2,2,2-三氟乙酸(34.3g,301mmol),并将该混合物在 20℃下搅拌 30min,真空除去挥发物。不需进一步纯化使用残余物 1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 TFA 盐(43;2.5g,85%)。MS(ESI) 计算值: $C_5H_{10}NO-C_2F_3O$ 197.16。

[0442] 步骤 3. (6-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (45) 的合成

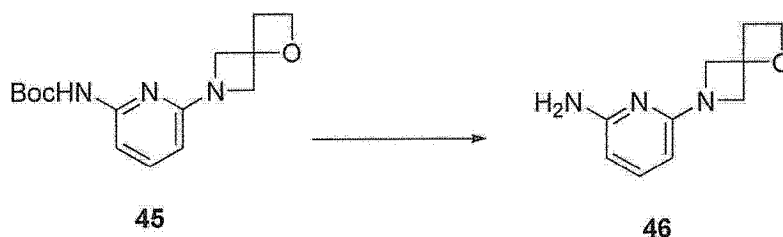
[0443]



[0444] 在密封管中,将 6-溴吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (44 ;8.18g,30.0mmol)、1-氧杂-6-氮杂螺 (azoniaspiro) [3.3] 庚烷 (43 ;3g,30.0mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (DPPF) (1.663g,3.00mmol)、Pd(OAc)₂ (0.34g,1.5mmol) 和 Cs₂CO₃ (19.5g,59.9mmol) 在 50ml 甲苯中的混合物于 120°C 加热 5 小时并冷却。蒸发溶剂后,通过快速柱色谱法纯化,得到 (6-(1-氧杂-6-氮杂螺 [3.3] 庚-6-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (45 ;2.7g,23%)。MS (ESI) 计算值 :C₁₅H₂₁N₃O₃ 291.2。

[0445] 步骤 4. 6-(1-氧杂-6-氮杂螺 [3.3] 庚-6-基)吡啶-2-胺 (46) 的合成

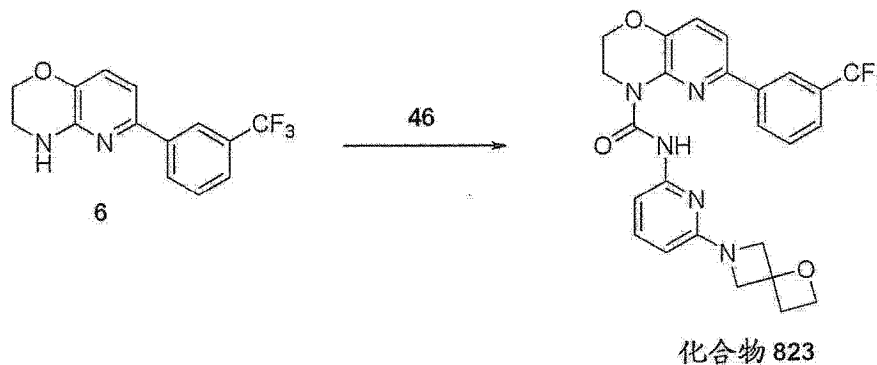
[0446]



[0447] 在室温下,向 6-(1-氧杂-6-氮杂螺 [3.3] 庚-6-基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (45 ;2g,6.86mmol) 的 20ml 二氯甲烷溶液中加入 2,2,2-三氟乙酸 (7.83g,68.6mmol)。将该混合物再搅拌 1 小时,加入 50ml 饱和的 Na₂CO₃ 水溶液。将有机相分离并浓缩。通过快速柱色谱法纯化,得到 6-(1-氧杂-6-氮杂螺 [3.3] 庚-6-基)吡啶-2-胺 (46 ;900mg,69%)。MS (ESI) 计算值 :C₁₀H₁₃N₃O 191.1 ;实测值 :192.2。

[0448] 步骤 5. N-(6-(1-氧杂-6-氮杂螺 [3.3] 庚-6-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪-4(3H)-甲酰胺 (化合物 823) 的合成

[0449]

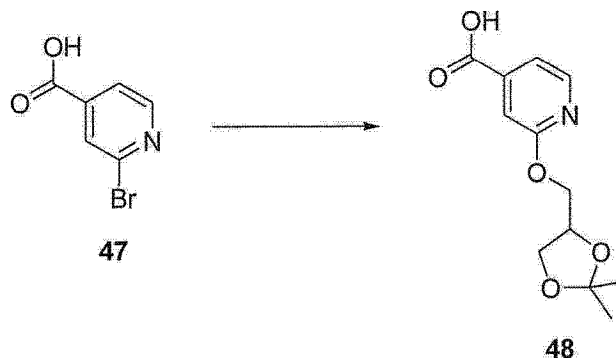


[0450] 根据上述的一般方法进行制备,得到 N-(6-(1-氧杂-6-氮杂螺 [3.3] 庚-6-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪-4(3H)-甲酰胺 (化合物 823 ;50mg,38%)。MS (ESI) 计算值 :C₂₅H₂₂F₃N₅O₃ :497.17 ;实测值 :498[M+H]。

[0451] 实施例 11. (2-(2,3-二羟基丙氧基)吡啶-4-基)(6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲酮-三氟乙酸盐(化合物 518)的合成

[0452] 步骤 1. 2-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)异烟酸(48)的合成

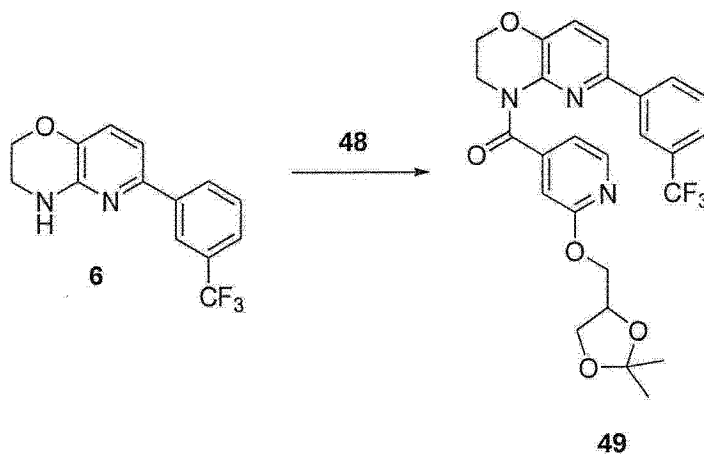
[0453]



[0454] 在 0℃下,向 NaH(11.95g,300mmol,60%含有油)在无水 THF(667mL)中的混合物中加入 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基(丙酮缩甘油)(39.65g,300mmol)。将该混合物搅拌 1 小时。加入 2-溴异烟酸(47;20.0g,100mmol),并搅拌回流 1.5 小时。加入水(83mL),并调节 pH 至 2-3。将该混合物用 EtOAc(83mLx4)萃取。将合并的有机层用水(42mLx3)洗涤,经 Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到 2-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)异烟酸(48;13.0g,,52%),为白色固体。MS(ESI)计算值:C₁₂H₁₅NO₅(m/z)253.25。

[0455] 步骤 2. (2-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)吡啶-4-基)(6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲酮(49)的合成

[0456]

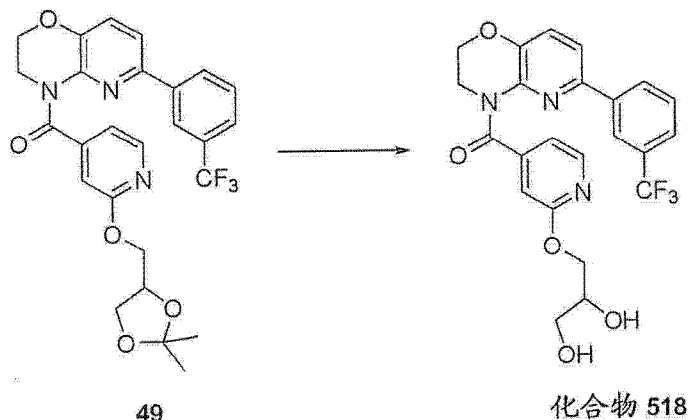


[0457] 将 6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(6;70mg,0.25mmol)与 2-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)异烟酸(48;155.24mg,0.61mmol)、2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)(284.83mg,0.75mmol)和 Hunig 试剂(0.10mL,0.75mmol)一起溶于 2mL 的 DMF。将该反应混合物在 50℃下搅拌过夜。将其用 CH₂Cl₂(10mL)稀释,并用水(3x5mL)洗涤。将合并的有机层经 Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将粗的反应混合物通过柱色谱法纯化,用 EtOAc:戊烷洗脱,得到 (2-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)吡啶-4-基)(6-(3-(三

氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲酮(49;69.3mg,54%)。MS(ESI)计算值: $C_{26}H_{24}F_3N_3O_5$ (m/z)515.48。

[0458] 步骤3.(2-(2,3-二羟基丙氧基)吡啶-4-基)(6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲酮-TFA盐(化合物518)的合成

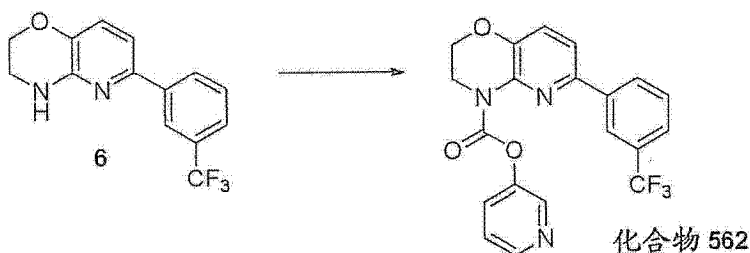
[0459]



[0460] 将(2-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)吡啶-4-基)(6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲酮(49;69.3mg,0.13mmol)与10滴浓HCl一起溶于MeOH(10mL)中。将该反应混合物在室温下搅拌1小时,并然后真空浓缩。通过HPLC纯化,用MeOH和0.1%TFA洗脱,得到(2-(2,3-二羟基丙氧基)吡啶-4-基)(6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲酮三氟乙酸盐(化合物518;46.8mg,59%)。MS(ESI)计算值: $C_{23}H_{20}F_3N_3O_5$ (m/z)589.44,实测值:590[M+H]。

[0461] 实施例12.6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸吡啶-4-基酯(化合物562)的制备

[0462]

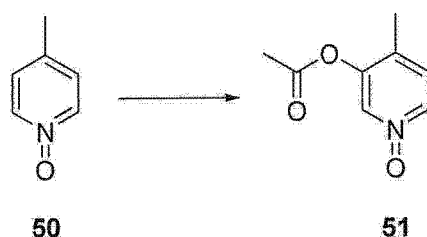


[0463] 将6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(6;100mg,0.357mmol)溶于5mL的THF中,加入三光气在3mL的THF和TEA中的溶液(0.73mL,1.43mmol)。使该反应在室温下搅拌30分钟。加入3-羟基吡啶(84.87mg,0.89mmol),并通过LCMS监测反应,40分钟后没有观察到起始物料。将粗的反应混合物用 CH_2Cl_2 (8mL)稀释,用10% NH_4Cl 洗涤,萃取有机层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。通过HPLC纯化,用MeOH和0.1%TFA洗脱,得到6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸吡啶-4-基酯(化合物562;72.5mg,39%)。MS(ESI)计算值: $C_{20}H_{14}F_3N_3O_3 \cdot C_2H_2O_2F_3$ (m/z)515.36,实测值:402[M+H]。

[0464] 实施例13.8-甲基-N-(4-甲基噻唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物668)的制备

[0465] 步骤 1. 3-乙酰氧基-4-甲基吡啶 1-氧化物的合成

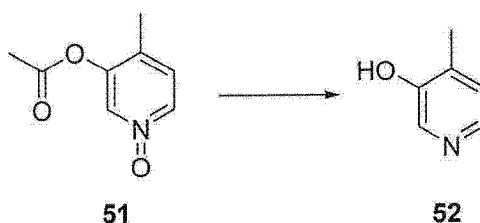
[0466]



[0467] 将 4-甲基吡啶 N-氧化物 (50 ;39.0g, 365mmol) 分批加入到乙酸酐 (80mL) 中。加入完成后 (1.5 小时), 将生成的反应混合物回流 30 分钟。然后真空除去溶剂, 将残余物与饱和的碳酸氢钠水溶液一起搅拌。将该混合物用 CH_2Cl_2 萃取。合并 CH_2Cl_2 萃取液, 干燥并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (5 : 1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) 纯化, 得到 3-乙酰氧基-4-甲基吡啶 1-氧化物 (51 ;15.0g, 28%产率), 为淡黄色油状物。MS (ESI) 计算值 : $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3$ (m/z) 167.16。

[0468] 步骤 2. 4-甲基吡啶-3-醇 (52) 的合成

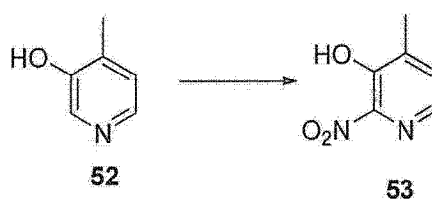
[0469]



[0470] 向 KOH (7.0g) 的甲醇 (50ml) 溶液中加入 3-乙酰氧基-4-甲基吡啶 1-氧化物 (51 ;15.0g, 106mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜。真空除去甲醇, 并将残余物溶于水中。将该溶液用浓 HCl 中和成 pH 为 7, 并用 CH_2Cl_2 和 EtOAc 萃取。合并萃取物, 干燥, 并浓缩, 得到 4-甲基吡啶-3-醇 (52 ;8.40g, 80%产率), 为油状物。MS (ESI) 计算值 : $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}$ (m/z) 109.13。

[0471] 步骤 3. 4-甲基-2-硝基吡啶-3-醇 (53) 的合成

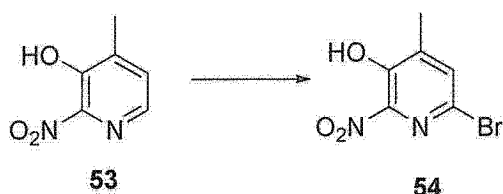
[0472]



[0473] 将 4-甲基吡啶-3-醇 (52 ;8.4g, 78.5mmol) 加入到冰冷的浓 H_2SO_4 (42mL) 中。滴加发烟硝酸 (4mL), 同时保持温度低于 10°C , 并将该混合物在 $10-20^\circ\text{C}$ 下搅拌 2 小时。将该混合物倒入到碾碎的冰上, 并用 8N NaOH 调节至 pH 为 2, 并用 EtOAc 萃取。合并萃取物, 干燥并浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化, 得到 4-甲基-2-硝基吡啶-3-醇 (53 ;8.0g, 67%产率)。MS (ESI) 计算值 : $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$ (m/z) 154.12。

[0474] 步骤 4. 6-溴-4-甲基-2-硝基吡啶-3-醇 (54) 的合成

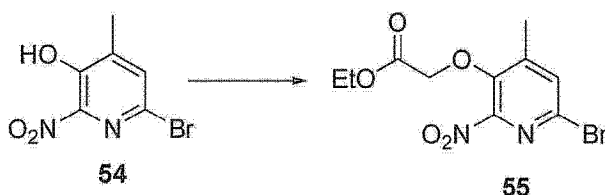
[0475]



[0476] 向 4-甲基-2-硝基吡啶-3-醇 (53 ;8.0g,52mmol) 的甲醇 (150mL) 溶液中加入 NaOMe (10.4mL,28% w/w 的 MeOH 溶液)。将该溶液在室温下搅拌 15 分钟,并然后在冰浴中冷却。滴加溴 (2.64mL) 的甲醇 (25mL) 溶液,并将该反应混合物于 0℃ 搅拌 2 小时。除去溶剂,并将残余物通过柱色谱法 (1 : 80MeOH/CH₂Cl₂) 纯化,得到 6-溴-4-甲基-2-硝基吡啶-3-醇 (54 ;7.0g,58% 产率)。MS (ESI) 计算值 :C₆H₅BrN₂O₃ (m/z) 233.02。

[0477] 步骤 5. 2-(6-溴-4-甲基-2-硝基吡啶-3-基氧基) 乙酸乙酯 (55) 的合成

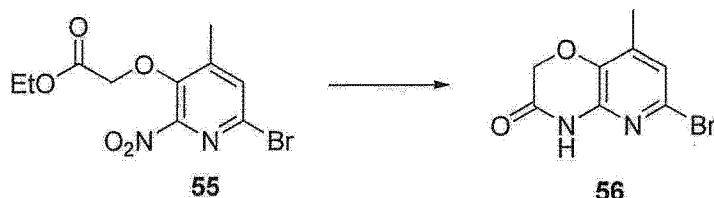
[0478]



[0479] 将 6-溴-4-甲基-2-硝基吡啶-3-醇 (54 ;7.0g,30mmol)、K₂CO₃ (12.4g,90mmol) 和溴乙酸乙酯 (4.4mL,39mmol) 的 DMSO (80mL) 溶液于 30℃ 搅拌 24 小时。将该混合物倒入到水中,并用 CH₂Cl₂ 萃取。合并萃取物,干燥,真空除去溶剂。将残余物通过柱色谱法纯化,得到 2-(6-溴-4-甲基-2-硝基吡啶-3-基氧基) 乙酸乙酯 (55 ;8.0g,84% 产率)。MS (ESI) 计算值 :C₁₀H₁₁BrN₂O₅ (m/z) 319.11., 实测值 :320。

[0480] 步骤 6. 6-溴-8-甲基-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 咪嗪-3(4H)-酮 (56) 的合成

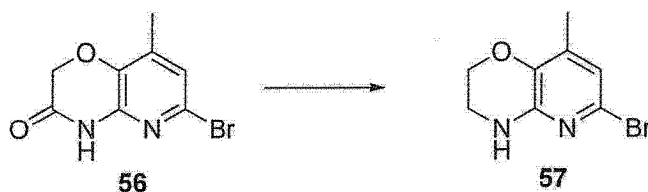
[0481]



[0482] 将 2-(6-溴-4-甲基-2-硝基吡啶-3-基氧基) 乙酸乙酯 (55 ;8.0g,25mmol) 与铁 (7.0g,125mmol) 和 CaCl₂ (1.41mg,12.5mmol) 一起溶于 9 : 2 EtOH/H₂O 混合物 (120mL) 中。将生成的反应混合物回流 8 小时。滤出不溶物,并将滤液真空浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,得到 6-溴-8-甲基-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 咪嗪-3(4H)-酮 (56 ;2.5g,41% 产率)。MS (ESI) 计算值 :C₈H₇BrN₂O₂ (m/z) 243.06。

[0483] 步骤 7. 6-溴-8-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 咪嗪 (57) 的合成

[0484]

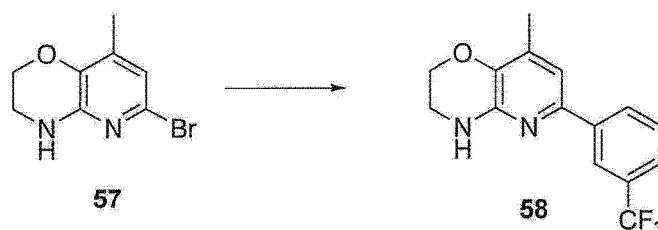


[0485] 将 6-溴-8-甲基-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 咪嗪-3(4H)-酮 (56 ;2.7g,11.1mmol)

与 9.8M $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (11.4mL, 111mmol) 一起溶于 THF (40mL) 中。将生成的反应混合物回流过夜。冷却后,滴加甲醇 (8mL),并将该反应混合物回流 30 分钟。真空除去溶剂,并将残余物通过柱色谱法 (1 : 15 EtOAc/ 石油醚) 纯化,得到 6-溴-8-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪 (57 ; 2.24g, 88% 产率)。MS (ESI) 计算值 : $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$ (m/z) 229.07。实测值 : 230。

[0486] 步骤 8. 8-甲基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪 (58) 的合成

[0487]

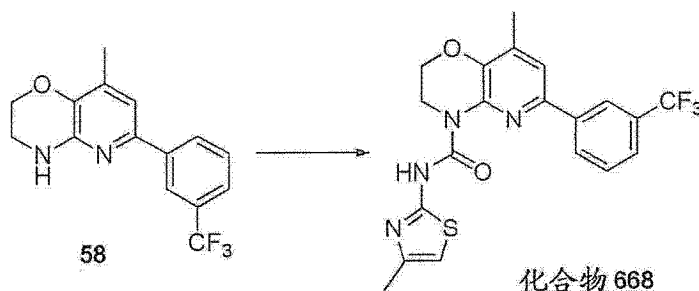


[0488] 将 6-溴-8-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪 (57 ; 1.5g, 6.55mmol)、3-(三氟甲基)苯基硼酸 (1.49g, 7.86mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (379mg, 0.33mmol)、 Na_2CO_3 (1.67g, 15.72mmol) 和 4 : 1 二噁烷 / 水 (30mL) 加入到密封管中,并用氮气冲洗。将该混合物于 120°C 加热 12 小时。冷却后,加入 CH_2Cl_2 (100mL),并将该混合物通过 Na_2SO_4 填料 (pad) 过滤。真空除去溶剂,并将残余物通过柱色谱法 (1 : 15 EtOAc/ 石油醚) 纯化,得到 8-甲基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪 (58 ; 1.64g, 85% 产率)。MS (ESI) 计算值 : $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (m/z) 294.27。实测值 : 295。

[0489] 可使用该一般偶合方法,通过用合适的硼酸代替 3-(三氟甲基)苯基硼酸,制备各种 8-甲基-6-芳基-3,4-二氢-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪衍生物。

[0490] 步骤 9. 8-甲基-N-(4-甲基噻唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪-4(3H)-甲酰胺 (化合物 668) 的合成

[0491]



[0492] 向 8-甲基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪 (58 ; 80mg, 0.272mmol) 和三乙胺 (96mg, 0.952mmol) 的 CH_2Cl_2 (4mL) 溶液中加入三光气 (40mg, 0.136mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 30 分钟,并然后加入 4-甲基噻唑-2-胺 (93mg, 0.816mmol),并将该反应混合物搅拌过夜。除去溶剂,并将残余物通过柱色谱法纯化,得到 8-甲基-N-(4-甲基噻唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪-4(3H)-甲酰胺 (化合物 668 ; 78mg, 66.1% 产率)。MS (ESI) 计算值 : $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 434.10 ; 实测值 : 435 [M+H]。

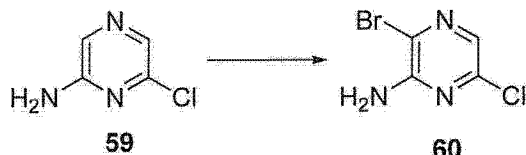
[0493] 可使用该一般方法,通过用合适的胺代替 4-甲基噻唑-2-胺,制备各种 8-甲

基-N-(取代的)-6-芳基-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺衍生物。或者,该衍生物也可通过使合适的氨基甲酸苯酯与8-甲基-6-芳基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪,在DIEA存在下,在室温至50℃下反应制备。

[0494] 实施例 14. N-(4-甲基噻唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物 740)

[0495] 步骤 1. 3-溴-6-氯吡啶-2-胺(60)的合成

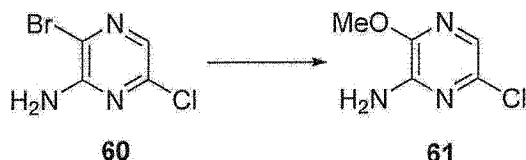
[0496]



[0497] 用 30 分钟将 1-溴吡咯烷-2,5-二酮(27.5g, 154mmol) 分批加入到 6-氯吡啶-2-胺(59; 20g, 154mmol) 的氯仿(200mL) 溶液中, 加热回流。加入完成后, 将该反应混合物冷却, 用水洗涤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 CH_2Cl_2 洗脱, 得到 3-溴-6-氯吡啶-2-胺(60; 8g, 25% 产率)。MS (ESI) 计算值: $\text{C}_4\text{H}_3\text{BrClN}_3$; 208.44; 实测值: 。

[0498] 步骤 2. 6-氯-3-甲氧基吡啶-2-胺(61)的合成

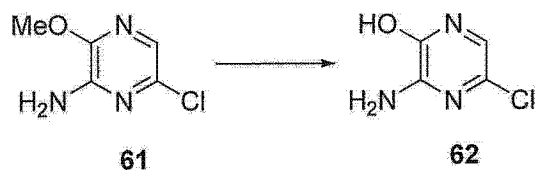
[0499]



[0500] 将 3-溴-6-氯-2-吡啶胺(60; 1.0g)、甲醇钠(3mL, 25% w/w 的 MeOH 溶液) 和 MeOH(10mL) 加热回流 3 小时。蒸发溶剂, 并将残余物溶于 EtOAc 和盐水中。分离有机层, 干燥 (MgSO_4) 并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用二氯甲烷洗脱, 得到 6-氯-3-甲氧基吡啶-2-胺(61; 2.0g, 33% 产率)。MS (ESI) 计算值: $\text{C}_5\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$; 159.57。

[0501] 步骤 3. 3-氨基-5-氯吡啶-2-醇(62)的合成

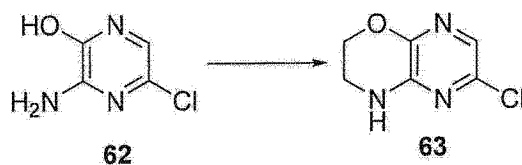
[0502]



[0503] 向 6-氯-3-甲氧基吡啶-2-胺(61; 2g, 12.53mmol) 的 CH_2Cl_2 (300mL) 溶液中滴加三溴化硼(3.14g, 12.53mmol), 并将该混合物搅拌过夜。加入 MeOH, 并将该混合物溶于水中。将该溶液用 NaHCO_3 水溶液调节至 pH 为 8-9, 并然后用 EtOAc 萃取。将有机相浓缩, 并将残余物通过硅胶色谱法纯化, 得到 3-氨基-5-氯吡啶-2-醇(62; 0.9g, 50% 产率)。MS (ESI) 计算值: $\text{C}_4\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}$; 145.55。

[0504] 步骤 4. 6-氯-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(63)

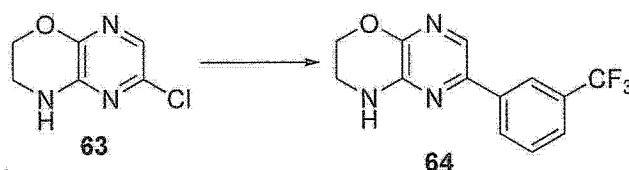
[0505]



[0506] 向 3-氨基-5-氯吡啶-2-醇 (62; 0.9g, 6.18mmol) 的 CH_3CN (100mL) 溶液中加入 1,2-二溴乙烷 (1.16g, 6.18mmol) 和 K_2CO_3 (1.71g, 12.37mmol)。将该混合物回流过夜。冷却至室温后,将该混合物浓缩,溶于水中,并然后用 EtOAc 萃取。将合并的有机相浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,得到 6-氯-3,4-二氢-2H-吡啶并 [2,3-b][1,4] 噻嗪 (63; 0.8g, 75% 产率)。MS (ESI) 计算值: $\text{C}_6\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$: 171.58; 实测值: 173 [M+H]。

[0507] 步骤 5. 6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶并 [2,3-b][1,4] 噻嗪 (64) 的合成

[0508]

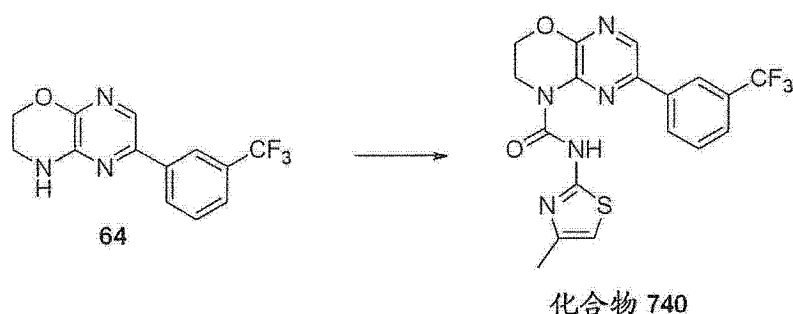


[0509] 将 3-(三氟甲基)苯基硼酸 (886mg, 4.66mmol) 加入到 6-氯-3,4-二氢-2H-吡啶并 [2,3-b][1,4] 噻嗪 (63; 0.8g, 4.66mmol) 的 4:1 二噁烷/水 (25mL) 溶液中。将该混合物真空除氧,并充满氮气。将该混合物在氮气下搅拌 30min 后,加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (539mg, 0.466mmol) 和 K_2CO_3 (1.29g, 9.32mmol)。将该溶液于 100°C 加热直至该反应完成。然后将该反应混合物用水萃取,将有机层干燥,并浓缩得到粗的油状物,将其通过硅胶色谱法纯化,得到 6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶并 [2,3-b][1,4] 噻嗪 (64; 0.35g, 27% 产率)。MS (ESI) 计算值: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$: 281.23; 实测值: 282 [M+H]。

[0510] 可使用该一般偶合方法,通过用合适的硼酸代替 3-(三氟甲基)-苯基硼酸,制备各种 6-芳基-3,4-二氢-2H-吡啶并 [2,3-b][1,4] 噻嗪衍生物。

[0511] 步骤 6. N-(4-甲基噻唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并 [2,3-b][1,4] 噻嗪-4(3H)-甲酰胺 (化合物 740) 的合成

[0512]



[0513] 向 6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶并 [2,3-b][1,4] 噻嗪 (64; 100mg, 0.356mmol) 和三乙胺 (126mg, 1.245mmol) 的 CH_2Cl_2 (10mL) 溶液中加入碳酸双(三氟甲基)酯 (52.8mg, 0.178mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 30min,并然后加入 4-甲基噻唑-2-胺 (122mg, 1.067mmol),并将该混合物搅拌过夜。除去溶剂,并将残余物通过柱色谱法纯化,得到 N-(4-甲基噻唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并 [2,3-b]

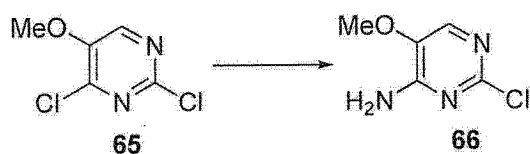
[1,4] 噁嗪 -4(3H)-甲酰胺 (化合物 740 ;40mg, 27%产率)。MS (ESI) 计算值 : $C_{18}H_{14}F_3N_5O_2S$: 421.08 ;实测值 :422[M+H]。

[0514] 可使用该一般方法,通过用合适的胺代替 4-甲基噁嗪 -2-胺,制备各种 N-取代的 -6-芳基 -2H-吡嗪并 [2,3-b][1,4] 噁嗪 -4(3H)-甲酰胺衍生物。或者,该衍生物也可通过使合适的氨基甲酸苯酯与 6-芳基 -3,4-二氢 -2H-吡嗪并 [2,3-b][1,4] 噁嗪,在 DIEA 存在下,在室温至 50°C 下反应制备。

[0515] 实施例 15. N-(4-甲基噁嗪 -2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)-6H-嘧啶并 [5,4-b][1,4] 噁嗪 -8(7H)-甲酰胺 (化合物 709) 的制备

[0516] 步骤 1. 2-氯 -5-甲氧基嘧啶 -4-胺 (66) 的合成

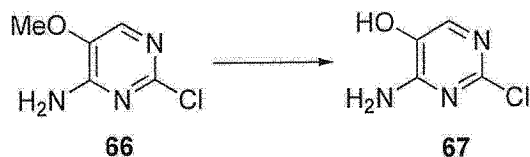
[0517]



[0518] 在密封管中,向 2,4-二氯 -5-甲氧基嘧啶 (65 ;9.8g, 55mmol) 的二噁烷 (20mL) 溶液中加入 25%氢氧化铵 (25mL)。将生成的反应混合物于 100°C 加热 21 小时。冷却后,真空除去溶剂,并将残余物通过柱色谱法纯化,得到 2-氯 -5-甲氧基嘧啶 -4-胺 (66 ;8.31g, 95%产率)。MS (ESI) 计算值 : $C_5H_6ClN_3O$:159.57。

[0519] 步骤 2. 4-氨基 -2-氯嘧啶 -5-醇 (67) 的合成

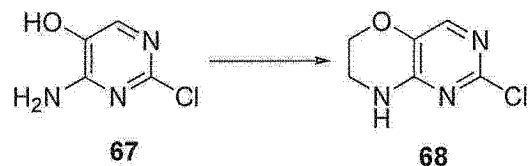
[0520]



[0521] 向 2-氯 -5-甲氧基嘧啶 -4-胺 (66 ;8.3g, 52mmol) 的 CH_2Cl_2 (1.5L) 溶液中滴加三溴化硼 (75mL)。将该混合物在室温下搅拌过夜。小心地加入 MeOH 直至该溶液均匀。真空除去溶剂,并加入 $NaHCO_3$ 水溶液。将该混合物用 CH_2Cl_2 萃取,并将有机层干燥,并浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,得到 4-氨基 -2-氯嘧啶 -5-醇 (67 ;4.1g, 54%产率)。MS (ESI) 计算值 : $C_4H_4ClN_3O$:145.55。

[0522] 步骤 3. 2-氯 -7,8-二氢 -6H-嘧啶并 [5,4-b][1,4] 噁嗪 (68) 的合成

[0523]

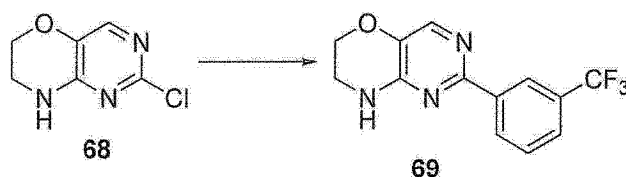


[0524] 将 4-氨基 -2-氯嘧啶 -5-醇 (67 ;3.75g, 25.8mmol) 与 1,2-二溴乙烷 (4.85g, 25.8mmol) 和 K_2CO_3 (10.68g, 77.4mmol) 一起溶于 CH_2Cl_2 (2500mL) 中。将生成的反应混合物回流 4 小时。过滤除去该混合物中的固体。浓缩该滤液,并将残余物通过柱色谱法纯化,得到 2-氯 -7,8-二氢 -6H-嘧啶并 [5,4-b][1,4] 噁嗪 (68 ;3.18g, 72%产率)。MS (ESI) 计算值 : $C_6H_6ClN_3O$:171.58 ;实测值 :173[M+H]。

[0525] 步骤 4. 2-(3-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢 -6H-嘧啶并 [5,4-b][1,4] 噁嗪 (69)

的合成

[0526]

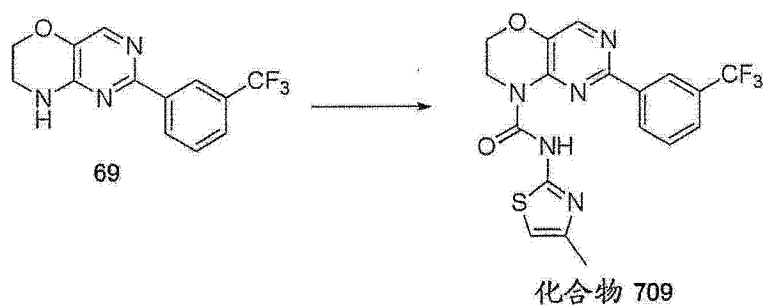


[0527] 将 2-氯-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪 (68; 1.41g, 8.22mmol)、3-(三氟甲基)苯基硼酸 (1.87g, 9.86mmol)、Pd(PPh₃)₄ (475mg, 0.411mmol)、Na₂CO₃ (2.09g, 19.7mmol) 和二噁烷/水 (4 : 1, 35ml) 加入到密封管中, 并充满氮气。然后将该混合物于 120℃ 加热 12 小时。冷却后, 加入 CH₂Cl₂ (100mL), 并将该混合物通过 Na₂SO₄ 填料。真空除去溶剂, 并将残余物通过柱色谱法 (1 : 15EtOAc/石油醚) 纯化, 得到 2-(3-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪 (69; 1.20g, 52% 产率)。MS (ESI) 计算值: C₁₃H₁₀F₃N₃O : 281.23; 实测值: 282 [M+H]。

[0528] 可使用该一般偶合方法, 通过用合适的硼酸代替 3-(三氟甲基)-苯基硼酸, 制备各种 2-芳基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪衍生物。

[0529] 步骤 5. N-(4-甲基噻唑-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪-8(7H)-甲酰胺 (化合物 709) 的合成

[0530]



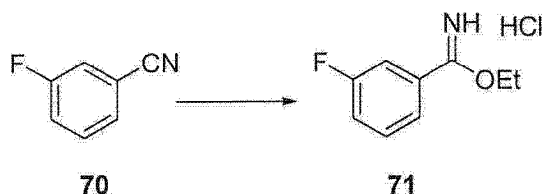
[0531] 向 2-(3-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪 (84mg, 0.3mmol) 和三乙胺 (69; 106mg, 1.05mmol) 的 CH₂Cl₂ (6mL) 溶液中加入三光气 (44.5mg, 0.15mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 30min, 并然后加入 4-甲基噻唑-2-胺 (103mg, 0.9mmol), 并将该反应混合物搅拌过夜。除去溶剂, 并将残余物通过柱色谱法纯化, 得到 N-(4-甲基噻唑-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪-8(7H)-甲酰胺 (化合物 709; 56mg, 44% 产率)。MS (ESI) 计算值: C₁₈H₁₄F₃N₅O₂S : 421.08; 实测值: 422 [M+H]。

[0532] 可使用该一般方法, 通过用合适的胺代替 4-甲基噻唑-2-胺, 制备各种 N-取代的-2-芳基-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪-8(7H)-甲酰胺衍生物。或者, 该衍生物也可通过使合适的氨基甲酸苯酯与 2-芳基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪, 在 DIEA 存在下, 在室温至 50℃ 下反应制备。

[0533] 实施例 16. 4-(二甲基氨基)-2-(3-氟苯基)-N-(吡啶-4-基)-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪-8(7H)-甲酰胺 (化合物 736) 的制备

[0534] 步骤 1. 3-氟苯甲亚胺酸乙酯盐酸盐 (71) 的合成

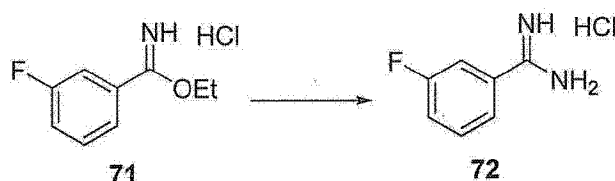
[0535]



[0536] 将 3-氟苯腈 (70 ;20.0g, 165mmol) 的 EtOH(50mL) 溶液用冰浴冷却。将 HCl 气体鼓入到该溶液中直至饱和,并将该反应混合物搅拌过夜。将该固体过滤收集,并用冷的乙醚洗涤,得到固体的 3-氟苯甲亚胺酸乙酯盐酸盐 (71 ;33.5g, 99% 产率)。MS (ESI) 计算值 : $C_9H_{10}FNO-HCl$:203.64。

[0537] 步骤 2. 3-氟苯甲脒盐酸盐 (72) 的合成

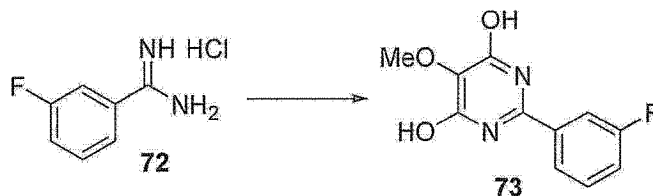
[0538]



[0539] 将 3-氟苯甲亚胺酸乙酯盐酸盐 (71 ;33.5g, 164mmol) 的 EtOH(150mL) 溶液冷却至 -5 至 -10°C。鼓入氨气以使该溶液饱和,并将该反应混合物搅拌过夜。将该固体过滤收集,并用冷的乙醚洗涤,得到 3-氟苯甲脒盐酸盐 (72 ;27.2g, 95% 产率)。MS (ESI) 计算值 : $C_7H_{17}FN_2-HCl$:138.14。

[0540] 步骤 3. 2-(3-氟苯基)-5-甲氧基嘧啶-4,6-二醇 (73) 的合成

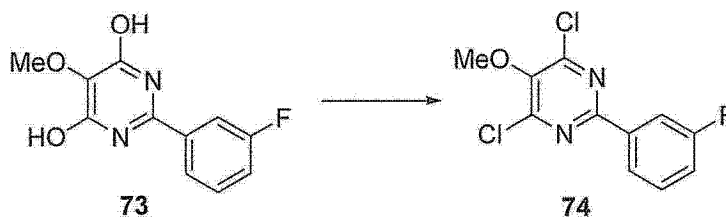
[0541]



[0542] 在 0°C 下,将钠 (2.05g, 89.3mmol) 加入到无水甲醇 (60mL) 中。钠完全溶解后,将 3-氟苯甲脒盐酸盐 (72 ;5.0g, 28.8mmol) 加入到该冷的溶液中。然后在 0°C 下用 30 分钟滴加 2-甲氧基丙二酸二甲酯 (4.67g, 28.8mmol)。将生成的反应混合物回流 1.5 小时。冷却后,将该溶液用 HCl 中和。真空除去溶剂,并将残余物通过柱色谱法纯化,得到 2-(3-氟苯基)-5-甲氧基嘧啶-4,6-二醇 (73 ;3.57g, 53% 产率)。MS (ESI) 计算值 : $C_{11}H_9FN_2O_3$:236.20。

[0543] 步骤 4. 4,6-二氯-2-(3-氟苯基)-5-甲氧基嘧啶 (74) 的合成

[0544]

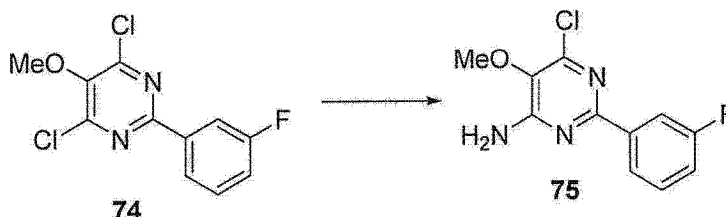


[0545] 将 2-(3-氟苯基)-5-甲氧基嘧啶-4,6-二醇 (73 ;3.57g, 15.1mmol) 的 $POCl_3$ (20mL) 溶液回流 22 小时。将过量的 $POCl_3$ 真空除去,并将残余物在水和 CH_2Cl_2 之间分配。将有机层干燥,浓缩并通过柱色谱法纯化,得到 4,6-二氯-2-(3-氟苯基)-5-甲氧基嘧啶 (74 ;3.57g, 53% 产率)。

基嘧啶 (74 ;4.10g, 99%产率)。MS (ESI) 计算值 : $C_{11}H_7Cl_2FN_2O$:273.09。

[0546] 步骤 5. 6-氯-2-(3-氟苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺 (75) 的合成

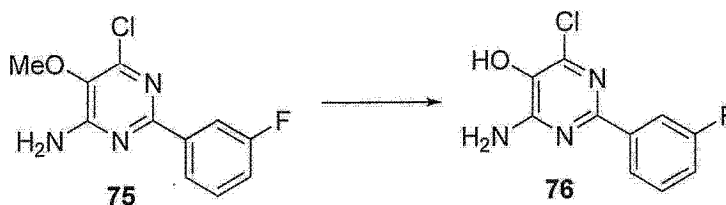
[0547]



[0548] 在密封管中, 将 4,6-二氯-2-(3-氟苯基)-5-甲氧基嘧啶 (74 ;4.1g, 15mmol) 和 25% 氢氧化铵 (50mL) 于 100°C 加热 21 小时。冷却后, 真空除去溶剂, 并将残余物通过柱色谱法纯化, 得到 6-氯-2-(3-氟苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺 (75 ;2.7g, 71%产率)。MS (ESI) 计算值 : $C_{11}H_9ClFN_3O$:253.66。

[0549] 步骤 6. 4-氨基-6-氯-2-(3-氟苯基)嘧啶-5-醇 (76) 的合成

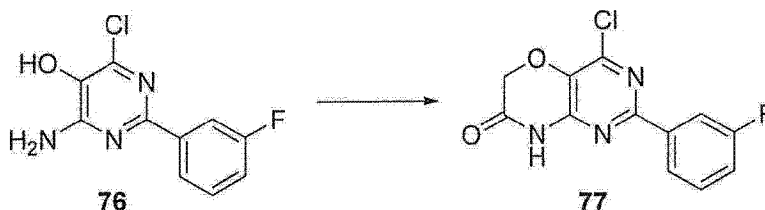
[0550]



[0551] 向 6-氯-2-(3-氟苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺 (75 ;2.7g, 10.6mmol) 的 CH_2Cl_2 (50mL) 溶液中滴加三溴化硼 (10.2mL)。将生成的反应混合物在室温下搅拌 24 小时。小心地加入 MeOH 直至该溶液均匀。真空除去溶剂, 并加入 $NaHCO_3$ 水溶液。将该混合物用 CH_2Cl_2 萃取, 并将有机层干燥, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化, 得到 4-氨基-6-氯-2-(3-氟苯基)嘧啶-5-醇 (76 ;1.07g, 42%产率)。MS (ESI) 计算值 : $C_{10}H_7ClFN_3O$:239.63。

[0552] 步骤 7. 4-氯-2-(3-氟苯基)-6H-嘧啶并 [5,4-b] [1,4] 噁嗪-7(8H)-酮 (77) 的合成

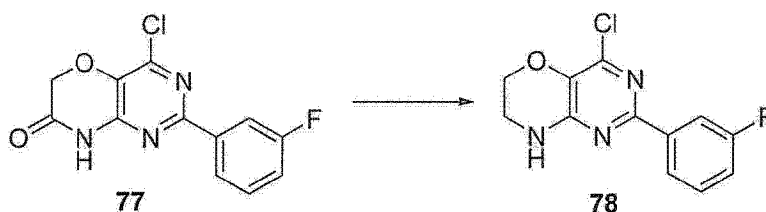
[0553]



[0554] 将 4-氨基-6-氯-2-(3-氟苯基)嘧啶-5-醇 (76 ;5.3g, 22.1mmol) 与 K_2CO_3 (15.2g, 110mmol) 一起溶于 THF (2200mL) 中。滴加 2-氯乙酰氯 (2.50g, 22.1mmol), 并将该反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将该反应混合物回流 24 小时。真空除去溶剂, 并将残余物通过柱色谱法纯化, 得到 4-氯-2-(3-氟苯基)-6H-嘧啶并 [5,4-b] [1,4] 噁嗪-7(8H)-酮 (77 ;3.4g, 55%产率)。MS (ESI) 计算值 : $C_{12}H_7ClFN_3O_2$:279.65。

[0555] 步骤 8. 4-氯-2-(3-氟苯基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并 [5,4-b] [1,4] 噁嗪 (78) 的合成

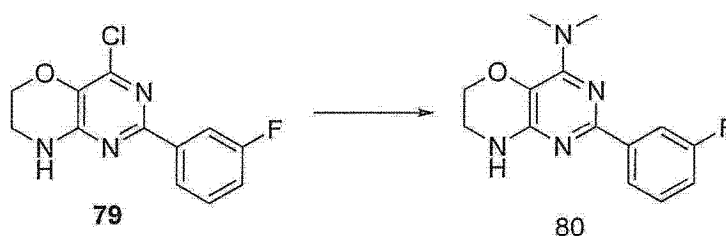
[0556]



[0557] 向 4-氯-2-(3-氟苯基)-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪-7(8H)-酮 (77 ;3.4g, 12.1mmol) 的 THF(40mL) 溶液中加入 9.8M $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (12.4mL, 121mmol)。将该反应混合物回流过夜。冷却后,将甲醇(8mL)滴加到该溶液中,并将该反应混合物回流 30 分钟。真空除去溶剂,并将残余物通过柱色谱法纯化,得到 4-氯-2-(3-氟苯基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪 (78 ;2.16g, 67%产率)。MS(ESI) 计算值 : $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClFN}_3\text{O}$:265.67。

[0558] 步骤 9. 2-(3-氟苯基)-N,N-二甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪-4-胺 (79) 的合成

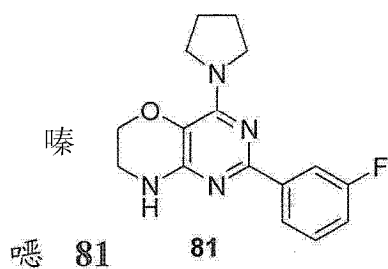
[0559]



[0560] 在密封管中,将 4-氯-2-(3-氟苯基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪 (79 ;550mg, 2.07mmol) 和 33%二甲胺溶液 (35mL) 的二噁烷 (70mL) 溶液的混合物于 90°C 加热 24 小时。除去溶剂,并将残余物通过柱色谱法纯化,得到 2-(3-氟苯基)-N,N-二甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪-4-胺 (80 ;420mg, 74%产率)。MS(ESI) 计算值 : $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$:274.29, 实测值 :275。

[0561] 使用上述一般方法,通过用吡咯烷代替二甲胺合成类似的 2-(3-氟苯基)-4-(吡

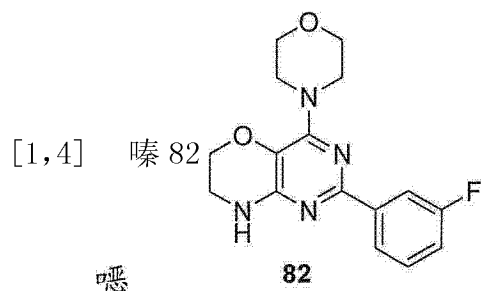
咯烷-1-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4] 噻



噻 81

81

用吗啉代替二甲胺合成类似的 2-(3-氟苯基)-4-吗啉代-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b]



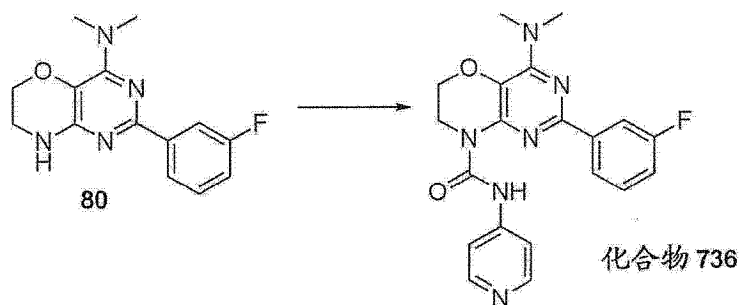
[1,4] 噻

82

82

[0562] 步骤 10. 4-(二甲基氨基)-2-(3-氟苯基)-N-(吡啶-4-基)-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪-8(7H)-甲酰胺 (化合物 736) 的合成

[0563]



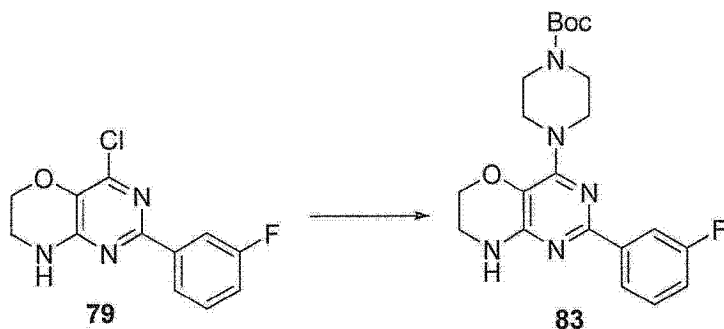
[0564] 向2-(3-氟苯基)-N,N-二甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(80;90mg,0.328mmol)和三乙胺(116mg,1.15mmol)的CH₂Cl₂(5mL)溶液中加入三光气(49mg,0.164mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌2小时,并然后加入吡啶-4-胺(93mg,0.984mmol),并将该反应混合物搅拌24小时。除去溶剂,并将残余物通过柱色谱法纯化,得到4-(二甲基氨基)-2-(3-氟苯基)-N-(吡啶-4-基)-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-8(7H)-甲酰胺(化合物736;24mg,19%产率)。MS(ESI)计算值:C₂₀H₁₉FN₆O₂:394.16;实测值:395[M+H]。

[0565] 可使用该一般方法,通过用合适的胺代替吡啶-4-胺,制备各种4-取代的-2-芳基-N-取代的-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-8(7H)-甲酰胺衍生物。或者,该衍生物也可通过使合适的氨基甲酸苯酯与2-芳基-取代的-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺,在DIEA存在下,在室温至50°C下反应制备。

[0566] 实施例17. 2-(3-氟苯基)-4-(哌嗪-1-基)-N-(吡啶-4-基)-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-8(7H)-甲酰胺(化合物738)的制备

[0567] 步骤1. 4-(2-(3-氟苯基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(83)的合成

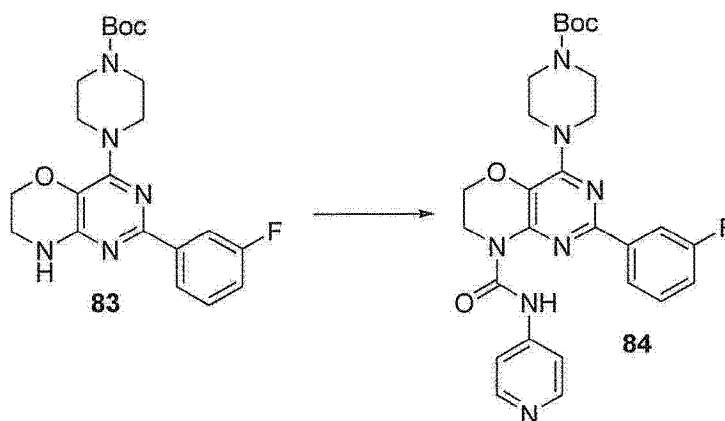
[0568]



[0569] 将4-氯-2-(3-氟苯基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪(79;550mg,2.07mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7.7g,41.4mmol)和二噁烷(100mL)加入到密封管中。将该反应混合物于100°C搅拌24小时。除去溶剂,并将残余物通过柱色谱法纯化,得到4-(2-(3-氟苯基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(83;540mg,63%产率)。MS(ESI)计算值:C₂₁H₂₆FN₅O₃:415.46。

[0570] 步骤2. 4-(2-(3-氟苯基)-8-(吡啶-4-基氨基甲酰基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(84)的合成

[0571]

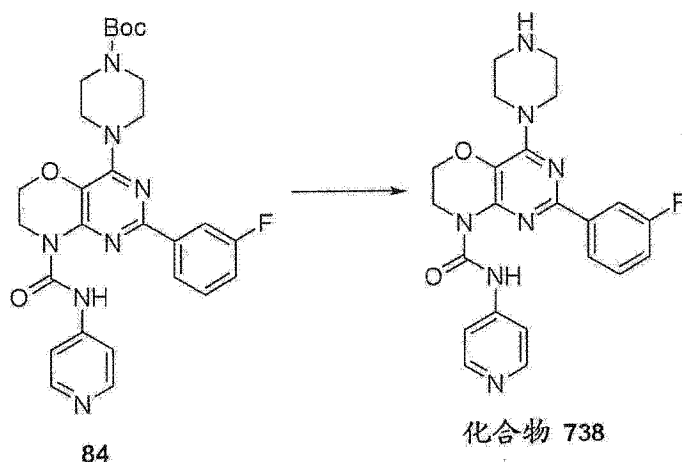


[0572] 向 4-(2-(3-氟苯基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (83 ;120mg, 0.289mmol) 和三乙胺 (102mg, 1.01mmol) 的 CH_2Cl_2 (7mL) 溶液中加入三光气 (43mg, 0.144mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 2 小时。加入吡啶-4-胺 (82mg, 0.867mmol), 并将该反应混合物搅拌 24 小时。除去溶剂, 并将残余物通过柱色谱法纯化, 得到 4-(2-(3-氟苯基)-8-(吡啶-4-基氨基甲酰基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (84 ;85mg, 55% 产率)。MS (ESI) 计算值: $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_7\text{O}_4$:535.57。

[0573] 可使用该一般方法, 通过用合适的胺代替吡啶-4-胺, 制备各种 4-芳基-8-取代的-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-基)取代的-1-甲酸酯衍生物。或者, 该衍生物也可通过使合适的氨基甲酸苯酯与 4-芳基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-基)取代的-1-甲酸酯, 在 DIEA 存在下, 在室温至 50°C 下反应制备。

[0574] 步骤 3. 2-(3-氟苯基)-4-(哌嗪-1-基)-N-(吡啶-4-基)-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-8(7H)-甲酰胺 (化合物 738) 的合成

[0575]



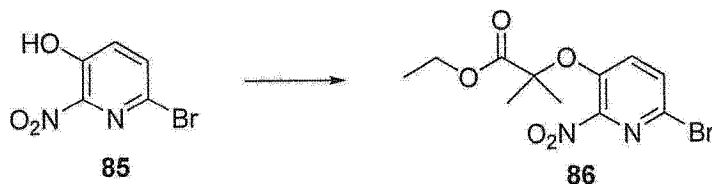
[0576] 将 4-(2-(3-氟苯基)-8-(吡啶-4-基氨基甲酰基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (84 ;85mg, 0.159mmol) 加入到 1N HCl (20mL) 中, 并将该混合物在室温下搅拌过夜。将该溶液用饱和的 NaHCO_3 中和, 并用 EtOAc 萃取。将有机层合并, 干燥并浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化, 得到 2-(3-氟苯基)-4-(哌嗪-1-基)-N-(吡啶-4-基)-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-8(7H)-甲酰胺 (化合物 738 ; 0mg, 58% 产率)。MS (ESI) 计算值: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_2$:435.18 ; 实测值: 436 [M+H]。

[0577] 实施例 18. 2,2-二甲基-N-(吡啶-4-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并

[3,2-b][1,4] 噁嗪-4(3H)-甲酰胺 (化合物 560) 的制备

[0578] 步骤 1. 2-((6-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)-2-甲基丙酸乙酯 (86) 的合成

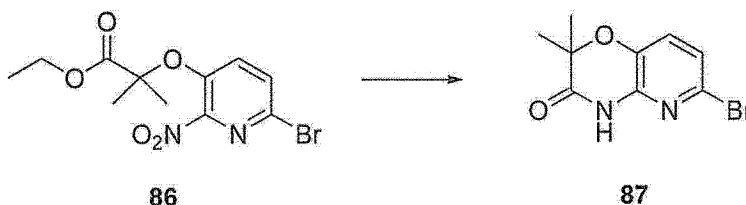
[0579]



[0580] 将 6-溴-2-硝基吡啶-3-醇 (85 ; 3.28g, 15mmol)、2-溴-2-甲基丙酸乙酯 (3.51g, 18mmol) 和 K_2CO_3 在二甲基甲酰胺 (30mL) 中的混合物在室温下搅拌 48 小时。加入水, 并将该混合物用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 干燥, 浓缩并通过柱色谱法纯化, 用石油醚: EtOAc 洗脱, 得到 2-((6-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)-2-甲基丙酸乙酯 (86 ; 1.3g, 36%), 为黄色固体。MS (ESI) 计算值: $C_{11}H_{13}BrN_2O_5$: 333.14。

[0581] 步骤 2. 6-溴-2,2-二甲基-2H-吡啶并 [3,2-b][1,4] 噁嗪-3(4H)-酮 (87) 的合成

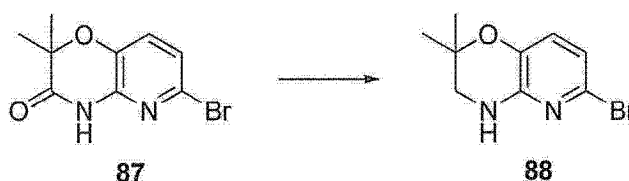
[0582]



[0583] 将 2-((6-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)-2-甲基丙酸乙酯 (86 ; 5.5g, 17.2mmol) 和铁粉 (5.2g, 92mmol) 在 HOAc (50mL) 中的混合物于 90°C 加热 2 小时。将该热的溶液通过塞力特硅藻土填料过滤, 并浓缩。将残余物用饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液处理, 并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 浓缩, 得到 6-溴-2,2-二甲基-2H-吡啶并 [3,2-b][1,4] 噁嗪-3(4H)-酮 (87 ; 4.1g, 92%), 为白色固体。MS (ESI) 计算值: $C_9H_9BrN_2O_2$: 257.08。

[0584] 步骤 3. 6-溴-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并 [3,2-b][1,4] 噁嗪 (88) 的合成

[0585]

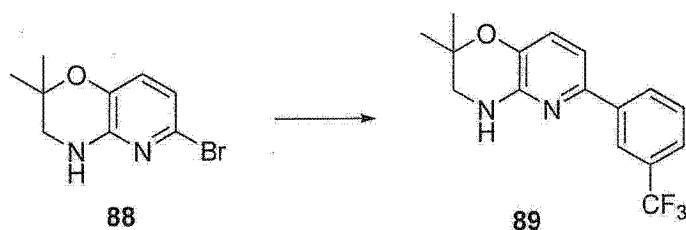


[0586] 将 6-溴-2,2-二甲基-2H-吡啶并 [3,2-b][1,4] 噁嗪-3(4H)-酮 (87 ; 4.4g, 17.1mmol) 的 $BH_3 \cdot Me_2S$ (2.5M 的 THF 溶液, 64mL, 160mmol) 溶液加热回流 24 小时。冷却后, 将 MeOH (10mL) 分批加入到该溶液中, 并将该反应混合物回流 30 分钟。然后将该反应混合物浓缩, 加入水, 并将该混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并浓缩, 并通过柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚洗脱, 得到 6-溴-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并 [3,2-b][1,4] 噁嗪 (88 ; 2.5g, 57%), 为黄色油状物。MS (ESI) 计算值: $C_9H_{11}BrN_2O$: 243.10 ; 实测值: 245 [M+H]。

[0587] 步骤 4. 2,2-二甲基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶并 [3,2-b]

[1,4] 噁嗪 (89) 的合成

[0588]

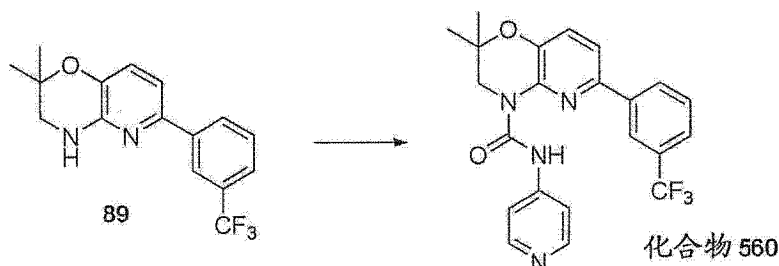


[0589] 将化合物 6-溴-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪 (88 ; 1.0g, 4.11mmol)、(3-(三氟甲基)苯基)硼酸 (1.2g, 6.17mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (250mg, 0.21mmol) 和碳酸铯 (2.7g, 8.22mmol) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (20mL) 和水 (2mL) 中的混合物于 100℃ 搅拌 18 小时。过滤出将该固体, 浓缩该滤液, 得到深色的残余物, 将其通过柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚洗脱, 得到 2,2-二甲基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪 (89 ; 1.13g, 89%), 为灰白色固体。MS (ESI) 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: 308.30 ; 实测值: 309 [M+H]。

[0590] 可使用该一般偶合方法, 通过用合适的硼酸代替 3-(三氟甲基)-苯基硼酸, 制备各种 2,2-二甲基-6-芳基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪衍生物。

[0591] 步骤 5. 2,2-二甲基-N-(吡啶-4-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺 (化合物 560) 的合成

[0592]



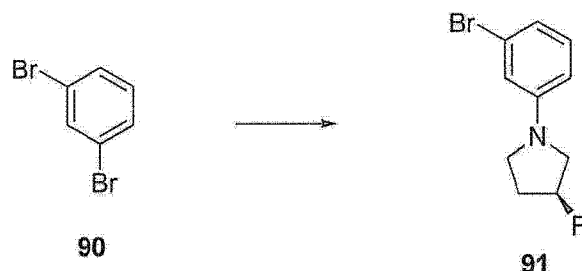
[0593] 向 2,2-二甲基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪 (89 ; 100mg, 0.32mmol) 和三乙胺 (0.16mL, 1.13mmol) 的 CH_2Cl_2 (5mL) 溶液中加入三光气 (48mg, 0.16mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入吡啶-4-胺 (92mg, 0.97mmol), 并将该混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物用 CH_2Cl_2 稀释, 并用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 并浓缩。将残余物通过色谱法纯化, 得到 2,2-二甲基-N-(吡啶-4-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺 (化合物 560 ; 40mg, 29%)。MS (ESI) 计算值: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: 428.15 ; 实测值: 429 [M+H]。

[0594] 可使用该一般方法, 通过用合适的胺代替吡啶-4-胺, 制备各种 2,2-二甲基-N-取代的-6-芳基-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺衍生物。或者, 该衍生物也可通过使合适的氨基甲酸苯酯与 2,2-二甲基-6-芳基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪, 在 DIEA 存在下, 在室温至 50℃ 下反应制备。

[0595] 实施例 19. (S)-6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基)-2,2-二甲基-N-(5-甲基吡啶-3-基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺 (化合物 660) 的制备

[0596] 步骤 1. (S)-1-(3-溴苯基)-3-氟吡咯烷 (91) 的合成

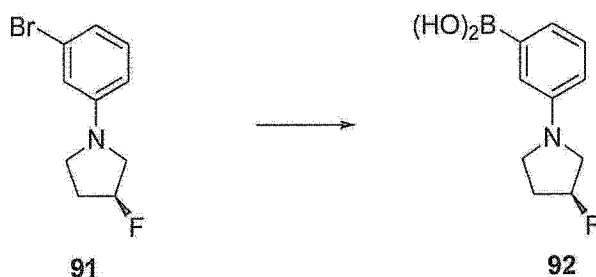
[0597]



[0598] 向 1,3-二溴苯 (90 ;5g,21.20mmol) 和 (S)-3-氟吡咯烷盐酸盐 (2.93g, 23.31mmol) 的甲苯 (100mL) 溶液中加入 BINAP(1.32g,2.12mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.97g, 1.06mmol) 和 Cs_2CO_3 (6.93g,50.9mmol)。将该反应于 121°C 搅拌 10 小时。将该混合物浓缩, 并通过柱色谱法纯化, 得到 (S)-1-(3-溴苯基)-3-氟吡咯烷 (91 ;3.5g,68%)。MS (ESI) 计算值 : $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrFN}$:244.10。

[0599] 步骤 2. (S)-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基)硼酸 (92) 的合成

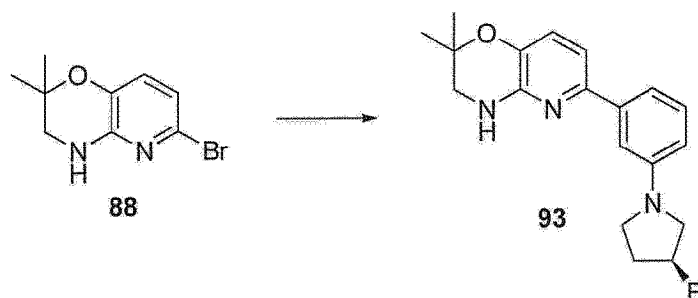
[0600]



[0601] 在 -78°C 下, 向 (S)-1-(3-溴苯基)-3-氟吡咯烷 (91 ;3.5g,14.34mmol) 的 THF (70mL) 溶液中加入 n-BuLi (2.5M 的己烷溶液, 12mL, 28.68mmol), 将该反应混合物在相同温度下搅拌 1 小时, 并滴加硼酸三甲酯 (1.79g, 17.21mmol)。在将该混合物在 -78°C 下再搅拌 30min 后, 加入 MeOH, 并将该混合物用 EtOAc 萃取。将有机层干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化, 得到 (S)-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基)硼酸 (92 ;940mg, 31%)。MS (ESI) 计算值 : $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BFNO}_2$:209.03 ;实测值 :210 [M+H]。

[0602] 步骤 3. (S)-6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基)-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪 (93) 的合成

[0603]

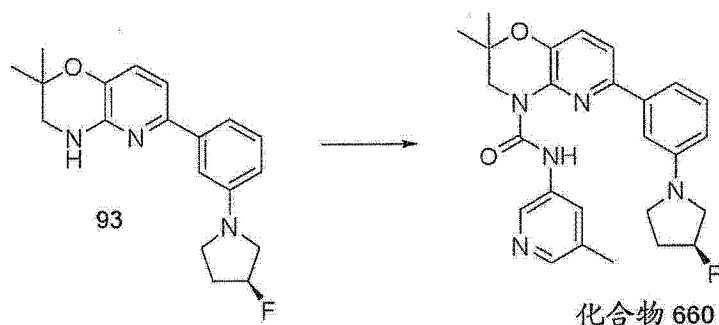


[0604] 将化合物 6-溴-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪 (88 ; 350mg, 1.44mmol)、(S)-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基)硼酸 (330mg, 1.58mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (60mg, 0.072mmol) 和碳酸铯 (0.94g, 2.88mmol) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (10mL) 中的混合物于 95°C 搅拌过夜。将该反应混合物通过柱色谱法纯化, 用 EtOAc : 石油醚洗脱, 得到 (S)-6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基)-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并 [3,2-b] [1,

4] 噁嗪 (93 ; 290mg, 62%)。MS(ESI) 计算值 : $C_{19}H_{22}FN_3O$: 327. 40 ; 实测值 : 328[M+H]。

[0605] 步骤 4. (S)-6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基)-2,2-二甲基-N-(5-甲基吡啶-3-基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物 660)的合成

[0606]



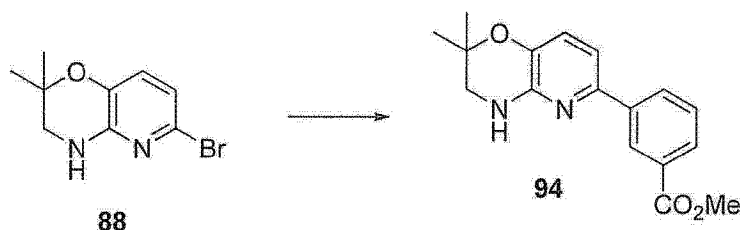
[0607] 向(S)-6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基)-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(93 ; 65mg, 0. 2mmol)和三乙胺(61mg, 0. 6mmol)在THF(3mL)中的混合物中加入三光气(24mg, 0. 08mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌1. 5小时。加入5-甲基吡啶-3-胺(43mg, 0. 4mmol),并将该反应混合物于60℃搅拌18小时。然后将该反应混合物用饱和的碳酸氢钠溶液和水洗涤。将有机层浓缩,并通过色谱法纯化,得到(S)-6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基)-2,2-二甲基-N-(5-甲基吡啶-3-基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物 660 ; 34mg, 31%),为黄色固体。MS(ESI) 计算值 : $C_{26}H_{28}FN_5O_2$: 461. 22 ; 实测值 : 462[M+H]。

[0608] 使用类似于上述制备(S)-6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基)-2,2-二甲基-N-(5-甲基吡啶-3-基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺的方法,由对映异构体(S)-3-氟吡咯烷盐酸盐开始,制备(R)-6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)苯基)-2,2-二甲基-N-(5-甲基吡啶-3-基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物 701)。

[0609] 实施例 20. 2,2-二甲基-N-(5-甲基吡啶-3-基)-6-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物 629)的制备

[0610] 步骤 1. 3-(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)苯甲酸甲酯(94)的合成

[0611]

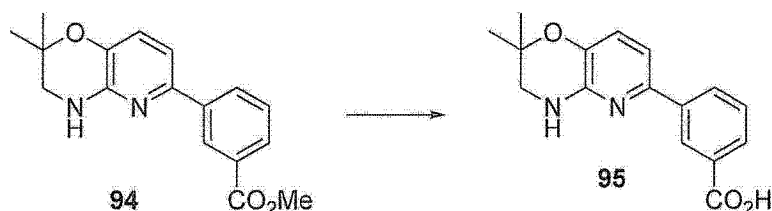


[0612] 在氮气下,将6-溴-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(88 ; 1. 5g, 6. 2mmol)、(3-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(1. 45g, 8. 0mmol)、Pd(dppf)Cl₂(260mg, 0. 31mmol)和碳酸铯(4. 0g, 12. 34mmol)在二甲氧基乙烷(50mL)中的混合物于90℃搅拌过夜。将该反应混合物浓缩,并通过色谱法纯化,用EtOAc : 石油醚洗脱,得到3-(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)苯甲酸甲酯(94 ; 1. 7g, 92%),为黄

色固体。MS(ESI) 计算值 : $C_{17}H_{18}N_2O_3$:298.34。

[0613] 步骤 2. 3-(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)苯甲酸(95)的合成

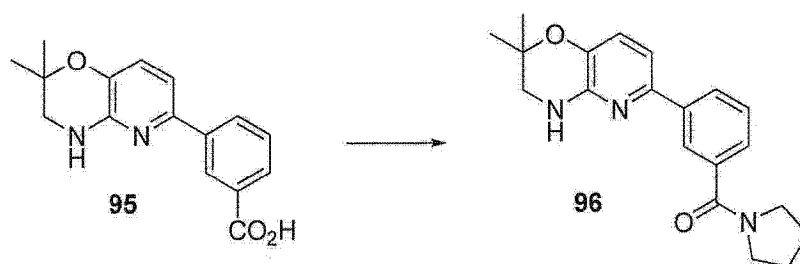
[0614]



[0615] 向化合物 3-(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)苯甲酸甲酯(94 ;700mg,2.35mmol) 在溶剂混合物 MeOH : THF : H_2O (5mL : 5mL : 3mL) 中的溶液中加入 $LiOH \cdot H_2O$ (200mg,4.7mmol), 并将该混合物在环境温度下搅拌 1 小时。将该反应混合物浓缩,加入水(25mL),并用浓盐酸将 pH 调节为 3-4。将沉淀过滤并干燥,得到 3-(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)苯甲酸(95 ;0.59g,84%), 为白色固体。MS(ESI) 计算值 : $C_{16}H_{16}N_2O_3$:284.31。

[0616] 步骤 3. (3-(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮(96)的合成

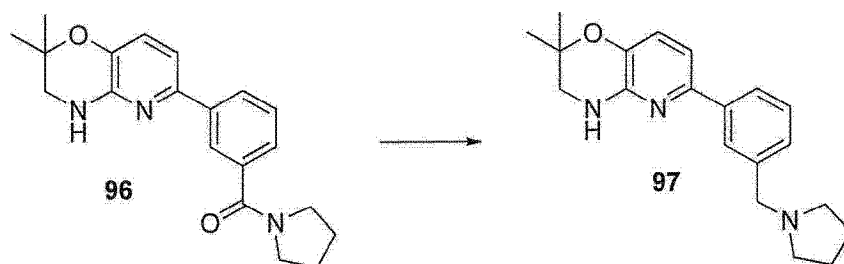
[0617]



[0618] 将 3-(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)苯甲酸(95 ;0.59g,2.1mmol)、吡咯烷(300mg,4.2mmol) 和 2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐(HATU)(1.6g,4.2mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(10mL) 中。然后加入二异丙基乙胺(0.8mL,4.2mmol), 于室温搅拌过夜。然后将该反应混合物用水稀释,并用 EtOAc 萃取,并将合并的有机层用饱和的碳酸氢钠、水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩。将残余物用 EtOAc : 石油醚研磨,得到 (3-(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮(96 ;0.49g,72%), 为黄色固体。MS(ESI) 计算值 : $C_{20}H_{23}N_3O_2$:337.42 ;实测值 :338[M+H]。

[0619] 步骤 4. 2,2-二甲基-6-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(97)的合成

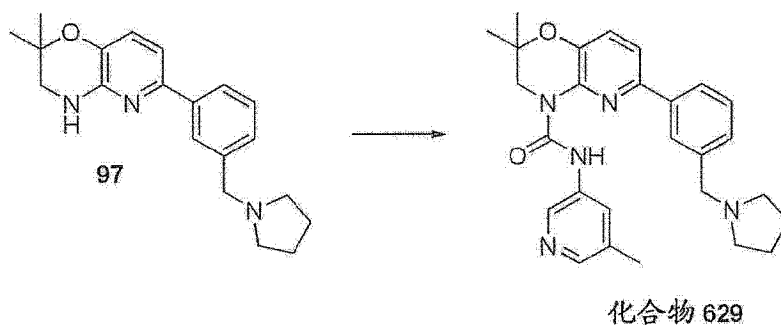
[0620]



[0621] 将(3-(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮(96; 0.49g, 1.45mmol)和 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (10M的THF溶液, 1.5mL, 15mmol)在THF(7.5mL)中的混合物加热回流18小时。冷却后,将MeOH(10mL)加入到该溶液中,并继续回流1小时。将该反应混合物浓缩,并将残余物通过柱色谱法纯化,用MeOH: CH_2Cl_2 洗脱,得到2,2-二甲基-6-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(97; 0.36g, 76%),为半固体。MS(ESI)计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$: 323.43;实测值: 324[M+H]。

[0622] 步骤5. 2,2-二甲基-N-(5-甲基吡啶-3-基)-6-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物629)的合成

[0623]



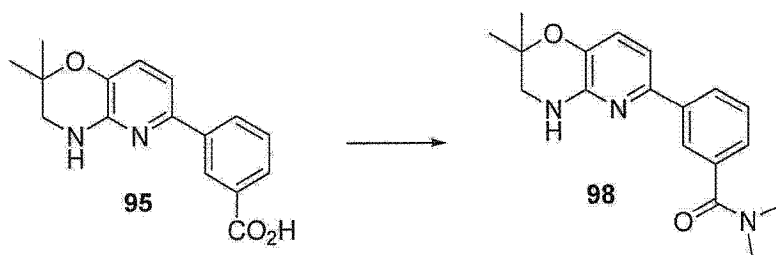
[0624] 向2,2-二甲基-6-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(97; 50mg, 0.15mmol)和三乙胺(50mg, 0.46mmol)的THF(3mL)溶液中加入三光气(19mg, 0.062mmol),并将该混合物在室温下搅拌30分钟。然后加入5-甲基吡啶-3-胺(25mg, 0.23mmol),并将该混合物在60°C下搅拌过夜。将该反应混合物通过色谱法纯化,得到2,2-二甲基-N-(5-甲基吡啶-3-基)-6-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物629; 15mg, 20%)。MS(ESI)计算值: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$: 457.25;实测值: 458[M+H]。

[0625] 可使用该一般方法,通过用合适的胺代替5-甲基吡啶,制备各种2,2-二甲基-N-取代的-6-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺衍生物。或者,该衍生物也可通过使合适的氨基甲酸苯酯与2,2-二甲基-6-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪,在DIEA存在下,在室温至50°C下反应制备。

[0626] 实施例21.6-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-2,2-二甲基-N-(吡啶-3-基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物677)的制备

[0627] 步骤1. 3-(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(98)的合成

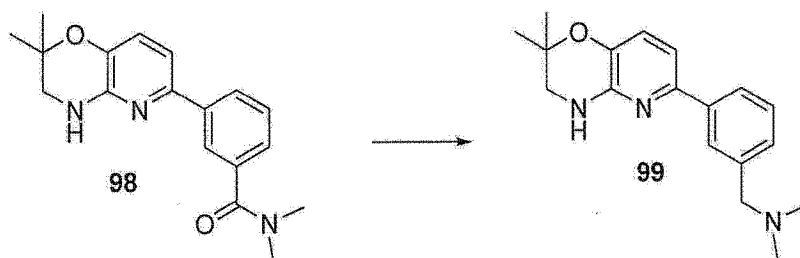
[0628]



[0629] 将 3-(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪-6-基)苯甲酸 (0.50g, 1.74mmol)、二甲胺盐酸盐 (95; 710mg, 8.71mmol) 和 HATU (1.3g, 3.42mmol) 溶于 DMF (10mL) 中。然后加入二异丙基乙胺 (562mg, 4.36mmol), 于 30℃ 搅拌过夜。然后将该反应混合物用水稀释, 并用 EtOAc 萃取, 并将合并的有机层用饱和的碳酸氢钠、水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并浓缩。将残余物用 EtOAc : 石油醚研磨, 得到 3-(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪-6-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 (98; 493mg, 90%)。MS (ESI) 计算值: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$: 311.38; 实测值: 312[M+H]。

[0630] 步骤 2. 1-(3-(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪-6-基)苯基)-N,N-二甲基甲胺 (99) 的合成

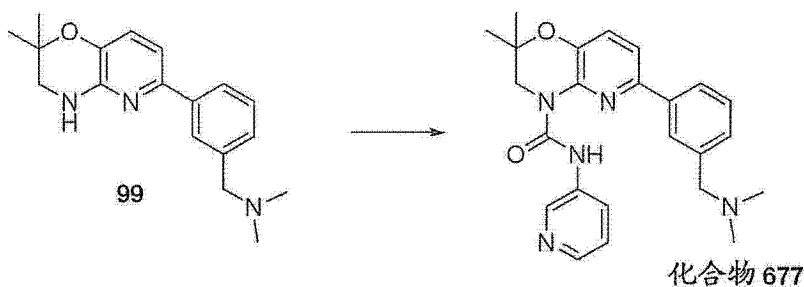
[0631]



[0632] 将 3-(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪-6-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 (98; 0.49g, 1.56mmol) 和 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (10M 的 THF 溶液, 1.56mL, 15.6mmol) 在 THF (10mL) 中的混合物加热回流 18 小时。冷却后, 将 MeOH 加入到该溶液中, 并继续回流 1 小时。将该反应混合物浓缩, 并将残余物通过色谱法纯化, 用 MeOH : CH_2Cl_2 洗脱, 得到 1-(3-(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪-6-基)苯基)-N,N-二甲基甲胺 (99; 0.2g, 43%)。MS (ESI) 计算值: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$: 297.39; 实测值: 298[M+H]。

[0633] 步骤 3. 6-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-2,2-二甲基-N-(吡啶-3-基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪-4(3H)-甲酰胺 (化合物 677) 的合成

[0634]



[0635] 向 1-(3-(2,2-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪-6-基)苯基)-N,N-二甲基甲胺 (99; 50mg, 0.15mmol) 和三乙胺 (50mg, 0.46mmol) 的 THF (3mL) 溶液中加入三光气 (18mg, 0.062mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入吡啶-3-胺

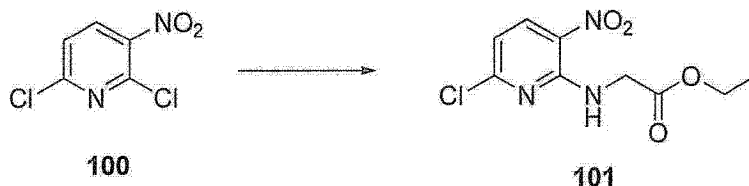
(42mg, 0.46mmol), 并将该混合物在 60°C 下搅拌过夜。将该反应混合物通过色谱法纯化, 得到 6-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-2,2-二甲基-N-(吡啶-3-基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺(化合物 677; 15mg, 23%)。MS (ESI) 计算值: $C_{24}H_{27}N_5O_2$: 417.22; 实测值: 418[M+H]。

[0636] 可使用该一般方法, 通过用合适的胺代替吡啶-3-胺, 制备各种 6-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-2,2-二甲基-N-取代的-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酰胺衍生物。或者, 该衍生物也可通过使合适的氨基甲酸苯酯与 1-(3-(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)苯基)-N,N-二甲基甲胺, 在 N,N-二异丙基乙胺 (DIEA) 存在下, 在室温至 50°C 下反应制备。

[0637] 实施例 22. 1-甲基-2-氧代-N-(噻唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-4(1H)-甲酰胺-三氟乙酸盐(化合物 520)的制备

[0638] 步骤 1. 2-(6-氯-3-硝基吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯(101)的合成

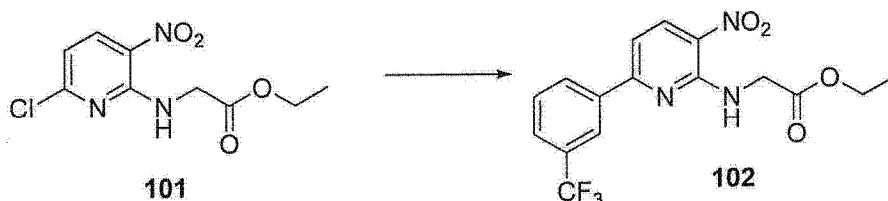
[0639]



[0640] 根据类似于 Bioorganic and Med. Chem. Letters, 2006, 16, 839-844 中所述的文献方法制备。在氮气氛下, 将 2,6-二氯-3-硝基吡啶(100; 50g, 259mmol)、2-氨基乙酸乙酯(29.34g, 285mmol)、N,N-二异丙基乙胺(100.43g, 777mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (~0.1M 的 2,6-二氯-3-硝基吡啶) 中的混合物在室温下搅拌 3 小时, 通过 TLC 监测反应进程。将饱和的碳酸氢钠溶液加入到该反应混合物中, 并用乙酸乙酯萃取(2次), 并将合并的有机层用水和盐水洗涤, 然后真空浓缩, 得到褐色残余物, 将其通过柱色谱法纯化, 得到 2-(6-氯-3-硝基吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯(101; 42g, 由 50g 的 S.M, 66%), 为黄色固体。MS (ESI) 计算值: $C_9H_{10}ClN_3O_4$ (m/z) 259.65。

[0641] 步骤 2. 2-(3-硝基-6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯(102)的合成

[0642]

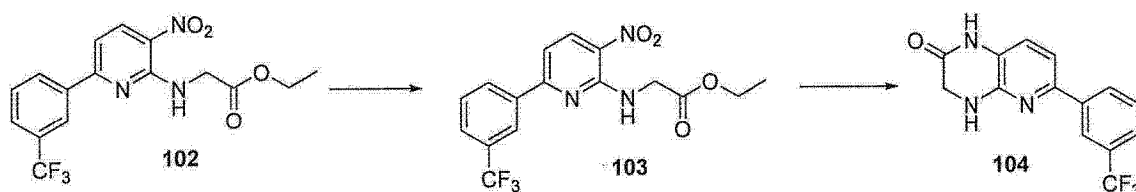


[0643] 在氮气下, 将 2-(6-氯-3-硝基吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯(101; 25g, 93mmol)、3-(三氟甲基)-苯基硼酸(19.6g, 111.6mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (3.8g, 4.65mmol) 和碳酸铯(66g, 186mmol) 在 500ml 的 1,2-二甲氧基乙烷和 32ml 水中的混合物于 65°C 搅拌 2 小时。过滤出将该固体, 真空浓缩该滤液, 得到深色残余物, 将其通过柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/石油醚=1:10 洗脱, 得到 2-(3-硝基-6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯(102; 31g, 93.5%), 为白色固体。MS (ESI) 计算值: $C_{16}H_{14}F_3N_3O_4$ (m/z) 369.30。

[0644] 步骤 3. 6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(104)

的合成

[0645]

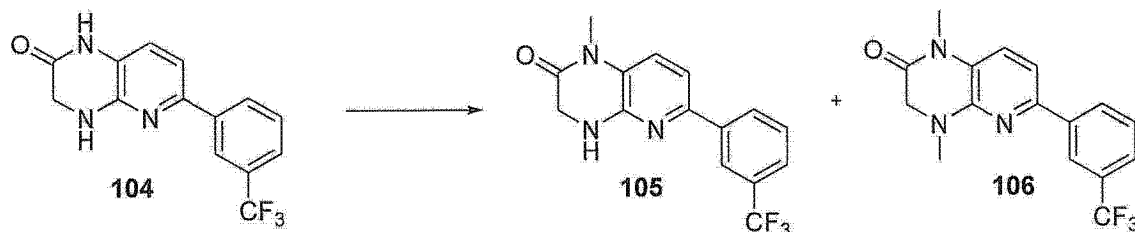


[0646] 将 2-(3-硝基-6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯 (102 ;31g, 9.54mmol) 和 3.0g 湿的 Pd-C(湿的,50%) 在 300ml 甲醇中的悬浮液在 H₂ 下在环境温度下氢化约 6 小时。将黑色的催化剂通过塞力特硅藻土过滤除去,并真空浓缩该滤液,得到粗的灰白色固体的 2-(3-硝基-6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯 (103 ; 35.6g),其不需进一步纯化,用于下一步骤。

[0647] 然后将 2-(3-硝基-6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯 (103 ; 35.6g) 溶于 300ml 的 EtOH 中,在回流下搅拌 22 小时。减压除去溶剂,并将残余物装载到快速色谱柱上,使用 1 : 8 乙酸乙酯 / 石油醚作为洗脱液,得到 6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢吡啶并 [2,3-b] 吡嗪-2(1H)-酮 (104 ;23g,83%),为黄色固体。MS (ESI) 计算值 : C₁₄H₁₀F₃N₃O (m/z) 293.24, 实测值 :294 [M+H]。

[0648] 步骤 4.1-甲基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢吡啶并 [2,3-b] 吡嗪-2(1H)-酮 (105) 的合成

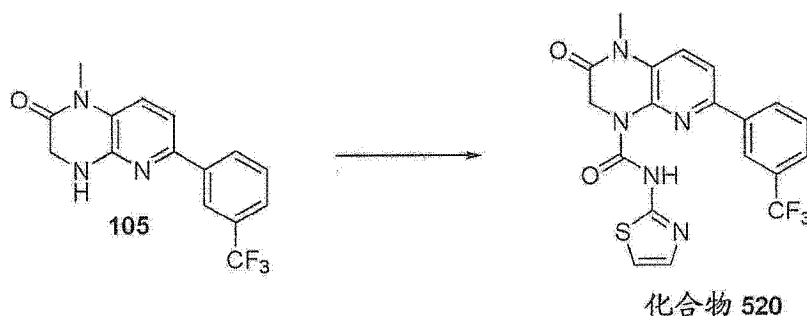
[0649]



[0650] 在 0℃ 下,将六甲基二硅基胺基钠 (NaHMDS) (53.4ml,40% 的 THF 溶液,103.2mmol) 加入到 6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢吡啶并 [2,3-b] 吡嗪-2(1H)-酮 (104 ;25.2g, 86.0mmol) 在 400ml 无水 THF 中的溶液中。加入后,将该混合物在相同的温度下搅拌 0.5 小时。将 CH₃I 加入到该红-黑色溶液中,并将该混合物在室温下搅拌过夜。将 100ml 饱和的 NH₄Cl 和 500ml 水加入到该反应混合物中,并用 EtOAc (300mlx2) 萃取,将合并的有机层用水、盐水洗涤,并干燥,浓缩,得到粗的残余物,将其通过柱色谱法纯化,得到 1-甲基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢吡啶并 [2,3-b] 吡嗪-2(1H)-酮 (105 ;13.8g, 52%),为白色固体。MS (ESI) 计算值 :C₁₅H₁₂F₃N₃O (m/z) 307.27, 实测值 :308 [M+H]。

[0651] 步骤 5.1-甲基-2-氧代-N-(噻唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢吡啶并 [2,3-b] 吡嗪-4(1H)-甲酰胺-三氟乙酸盐 (化合物 520) 的合成

[0652]



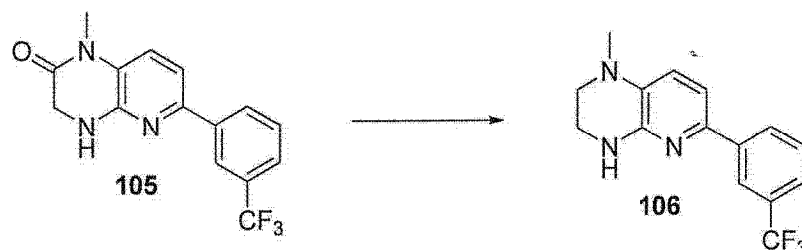
[0653] 根据 Gool 等 Tet Lett, 2008, 49, 7171-7173 中的文献方法制备。将 1-甲基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮 105 和 2-氨基噻唑在本文中所述的一般的脲形成条件下反应, 并通过 HPLC 纯化, 用 MeOH 和 0.1% TFA 洗脱, 得到 1-甲基-2-氧代-N-(噻唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-4(1H)-甲酰胺的 TFA 盐(化合物 520; 59.6mg, 33%)。MS (ESI) 计算值: $C_{19}H_{14}F_3N_5O_2S \cdot C_2H_3O_2F_3$ (m/z) 547.43, 实测值: 434[M+H]。

[0654] 可使用该一般方法, 通过用合适的胺代替 2-氨基噻唑, 制备各种 1-甲基-2-氧代-N-取代的-6-芳基-2,3-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-4(1H)-甲酰胺衍生物。或者, 该衍生物也可通过使合适的氨基甲酸苯酯与 1-甲基-6-芳基-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮, 在 N,N-二异丙基乙胺 (DIEA) 存在下, 在室温至 50°C 下反应制备。

[0655] 实施例 23. 1-甲基-N-(噻唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-4(1H)-甲酰胺-TFA 盐(化合物 529) 的制备

[0656] 步骤 1. 1-甲基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪(106) 的合成

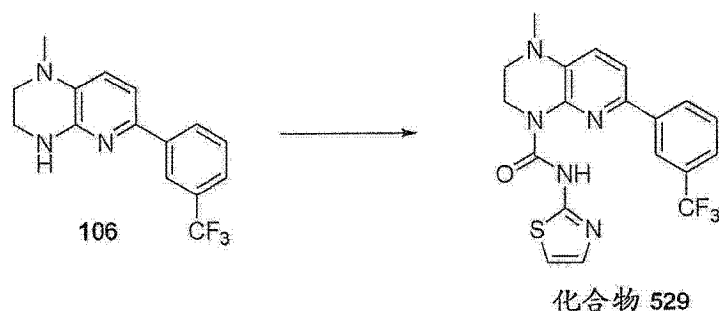
[0657]



[0658] 将 1-甲基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(105; 8.8g, 28.6mmol) 和 9-BBN(32.21g, 132mmol) 的 265ml THF 溶液在回流下搅拌 4 小时。减压除去溶剂, 并将残余物通过柱色谱法纯化, 得到油状产物(6.4g, 81%)。然后将该粗产物用纯的石油醚研磨, 得到 1-甲基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪(106; 2.8g, 35%), 为白色固体, 3.3g 粗的油状物, 其中含有 9-BBN(42%)。MS (ESI) 计算值: $C_{15}H_{14}F_3N_3$ (m/z) 293.29, 实测值: 294[M+H]。

[0659] 步骤 2. 1-甲基-N-(噻唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-4(1H)-甲酰胺-TFA 盐(化合物 529) 的合成

[0660]



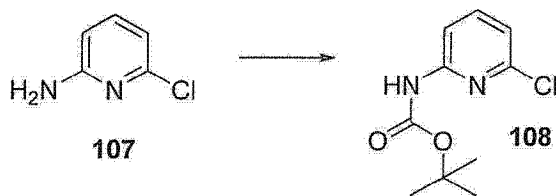
[0661] 根据 Gool 等 Tet Lett, 2008, 49, 7171-7173 中的文献方法制备。将 1-甲基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪 106 和 2-氨基噻唑在上述的一般条件下反应,并通过 HPLC 纯化,用 MeOH 和 0.1% TFA 洗脱,得到 1-甲基-N-(噻唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-4(1H)-甲酰胺 TFA 盐(化合物 529;72.4mg,39%)。MS(ESI) 计算值: $C_{19}H_{14}F_3N_5O_2S \cdot C_2HO_2F_3$ (m/z) 547.43,实测值:434[M+H]。

[0662] 可使用该一般方法,通过用合适的胺代替 2-氨基噻唑,制备各种 1-甲基-N-取代的-6-芳基-2,3-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-4(1H)-甲酰胺衍生物。或者,该衍生物也可通过使合适的氨基甲酸苯酯与 1-甲基-6-芳基-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪,在 N,N-二异丙基乙胺(DIEA)存在下,在室温至 50°C 下反应制备。

[0663] 实施例 24. N-(5-甲基吡啶-3-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺(化合物 585)的制备

[0664] 步骤 1. 6-氯吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯(108)的合成

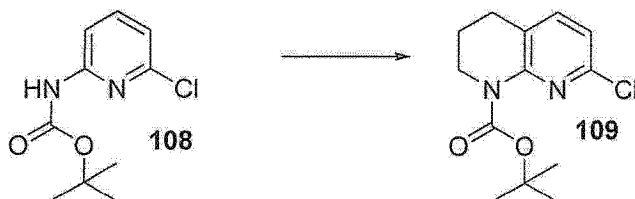
[0665]



[0666] 将 NaHMDS(351ml,0.7mol)的 THF(300ml)溶液冷却至 0°C,加入 2-氨基-6-氯吡啶(107;40g,0.311 mol)的 THF(300ml)溶液,随后加入焦碳酸二叔丁基酯(68g,0.311mol)的 THF 溶液,同时确保内部温度保持低于 0°C。将生成的反应混合物在室温下放置(aged)1 小时,并然后通过加入 1M 盐酸小心地酸化至 pH 为 3。用 EtOAc 萃取,然后将合并的有机层依次用饱和的 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩,得到粗产物,用乙醚研磨,得到所需的产物 6-氯吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯(108;45g,产率 63.4%)。MS(ESI) 计算值: $C_{10}H_{13}ClN_2O_2$ (m/z) 228.69。

[0667] 步骤 2. 7-氯-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(109)的合成

[0668]



[0669] 用 10 分钟,在 -20°C 下向搅拌下的四甲基乙二胺(TMEDA)(63.84g,0.549mol)的

THF (600mL) 溶液中加入 n-BuLi (220mL, 0.549mol, 2.5M 的己烷溶液)。将该溶液在 -20°C 和 10°C 之间搅拌 30 分钟, 并随后冷却至 -78°C。用 15 分钟加入 6-氯吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (108 ; 57.0g, 0.249mol) 的 THF (300mL) 溶液。将该反应混合物放置 (aged) 1 小时, 并随后以一批加入 CuI (47.6g, 0.249mol)。将该反应混合物温热至 -10°C 保持 1 小时。用 1 分钟的时间仔细地加入 1-氯-3-碘丙烷 (76.5g, 0.374mol), 除去冷却浴, 并将该反应温热至环境温度, 并随后回流过夜。反应完成后, 将该反应混合物冷却, 并通过加入饱和的碳酸氢钠来终止。将水层用 EtOAc 萃取, 将合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 通过短硅胶填料 (pad) 过滤, 浓缩, 得到粗产物, 用乙醚研磨, 得到 7-氯-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (109 ; 43g, 产率 67%)。MS (ESI) 计算值 : C₁₃H₁₇ClN₂O₂ (m/z) 268.74。

[0670] 步骤 3. 7-氯-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶 (110) 的合成

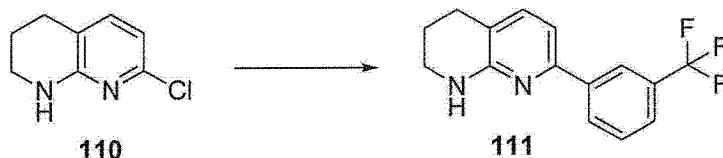
[0671]



[0672] 将 7-氯-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (109 ; 21g, 0.078mol) 加入到 CF₃COOH (100ml) 中, 在室温下搅拌过夜。将该反应混合物浓缩并溶于 EA 中。小心地加入饱和的 NaHCO₃ 水溶液直至 pH = 9。将水层再次用 EtOAc 萃取, 并将合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到 7-氯-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶 (110 ; 12.9g, 产率 98%)。MS (ESI) 计算值 : C₈H₉ClN₂ (m/z) 168.62。

[0673] 步骤 4. 7-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶 (111) 的合成

[0674]

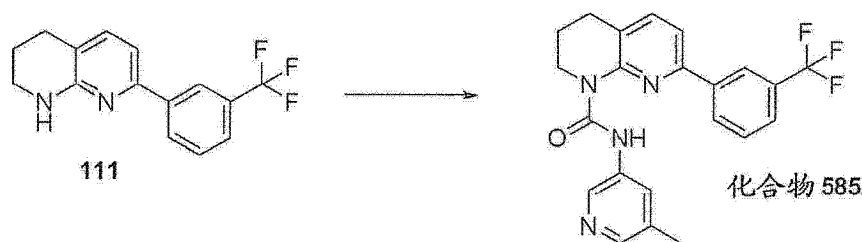


[0675] 在氮气氛下, 将 1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶 (110 ; 1.2g, 7.12mmol) 与 3-(三氟甲基)-苯基硼酸 (2.03g, 10.68mmol)、Cs₂CO₃ (4.64g, 14.24mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (297mg, 0.356mmol) 一起溶于 DME (40mL) 中。将该反应混合物于 90°C 搅拌过夜。将该固体过滤。然后将滤液用 H₂O 稀释, 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并随后真空浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化, 得到 7-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶 (111 ; 1.25g, 63%)。MS (ESI) 计算值 : C₁₅H₁₃F₃N₂ (m/z) 278.27。

[0676] 可使用该一般偶合方法, 通过用合适的硼酸代替 3-(三氟甲基)-苯基硼酸, 制备各种 7-芳基-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶衍生物。

[0677] 步骤 5. N-(5-甲基吡啶-3-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺 (化合物 585) 的合成

[0678]



[0679] 在氮气氛下,向 7-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶(111; 0.36mmol, 1.0eq.) 和 TEA(0.15ml, 1mmol, 3.0eq.) 在无水 THF 中的混合物中分批加入三光气(43mg, 0.144mmol, 0.4eq)。然后将上述混合物于 30℃ 搅拌 30 分钟,直至 7-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶(111) 消失(通过 TLC 监测)。加入 5-甲基吡啶-3-胺(0.36mmol, 1.0eq), 并将该反应于 60℃ 搅拌 18 小时。将饱和的碳酸氢钠(5ml) 和二氯甲烷(10ml) 加入到该反应混合物中。将有机层用水(10ml) 和盐水洗涤,然后经无水 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。将粗产物通过制备型-TLC 纯化,得到 N-(5-甲基吡啶-3-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺(化合物 585; 40mg, 27%), 为白色固体。MS(ESI) 计算值: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ (m/z) 412.41。

[0680] 通过前述用于制备化合物 562 和 518 的途径合成 7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸 3-(2,3-二羟基丙氧基)苯酯(化合物 641) 和 (3-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)(7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-基)甲酮(化合物 642)。

[0681] 可使用该一般方法,通过用合适的胺代替 5-甲基吡啶-3-胺,制备各种 N-取代的-7-芳基-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺衍生物。或者,该衍生物也可通过使合适的氨基甲酸苯酯与 7-芳基-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶,在 N,N-二异丙基乙胺(DIEA) 存在下,在室温至 50℃ 下反应制备。

[0682] 实施例 25. 4-氧代-N-(吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺(化合物 719) 的制备

[0683] 步骤 1. 7-氯-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(112) 的合成

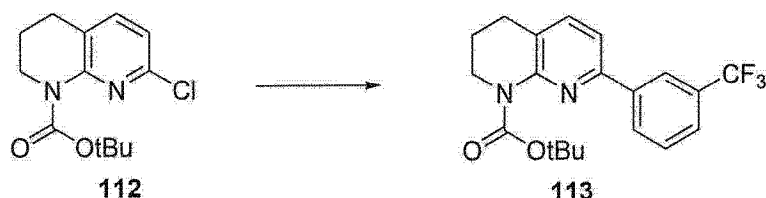
[0684]



[0685] 将 7-氯-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶(110; 6.0g, 35.7mmol)、 Boc_2O (15.6g, 71.4mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶(DMAP)(13.1g, 107.1mmol) 在 THF(200mL) 中的混合物在回流下搅拌过夜。TLC 显示该反应完成,并将该混合物倒入到水中。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到 7-氯-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(112; 8.74g, 91%), 为白色固体。MS(ESI) 计算值: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (m/z) 268.74。

[0686] 步骤 2. 7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(113) 的合成

[0687]

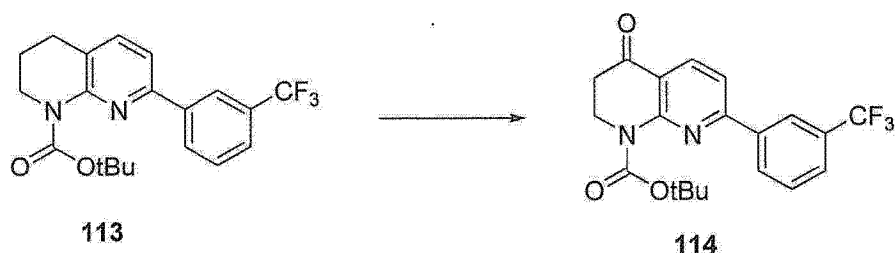


[0688] 在氮气氛下,将7-氯-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(112;7.74g, 28.77mmol)、(3-(三氟甲基)苯基)硼酸(10.94g,57.54mmol)、Pd(dppf)Cl₂(2.35g, 2.88mmol)、Cs₂CO₃(18.72g,57.54mmol)和二噁烷/H₂O(10/1, v/v)(165mL)的混合物于100℃搅拌过夜。除去溶剂,并将残余物溶于EtOAc(200mL)中。将该溶液用盐水洗涤,并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(用10/1石油醚/乙酸乙酯洗脱)纯化,得到7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯,为白色固体(113;9.63g,89%产率)。MS(ESI)计算值:C₂₀H₂₁F₃N₂O₂:378.16。

[0689] 可使用该一般偶合方法,通过用合适的硼酸代替3-(三氟甲基)-苯基硼酸,制备各种7-芳基-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯衍生物。

[0690] 步骤3.4-氧代-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(114)的合成

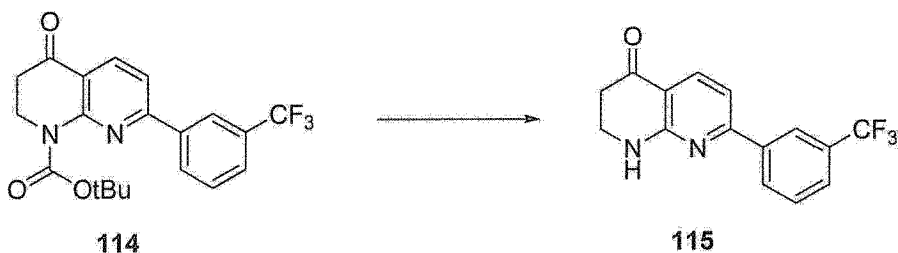
[0691]



[0692] 将7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(113; 10.4g,27.51mmol)和NaH₂PO₄(8.254g,68.78mmol)在t-BuOH(38.5mL)和H₂O(35.8mL)中的混合物于50℃加热,然后滴加NaMnO₄/H₂O(40%)(55.02g),保持温度低于60℃。加入高锰酸盐完成后,将该反应于50℃搅拌7小时(通过TLC板和LCMS确定反应时间)。该反应完成后,将Na₂SO₃固体小心地加入到该冷却的反应混合物中直至紫色消失。将生成的悬浮液过滤以除去二氧化锰,并将滤液用EtOAc(3×100mL)萃取,将合并的有机层用Na₂CO₃水溶液和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(用6/1石油醚/乙酸乙酯洗脱)纯化,得到4-氧代-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯,为黄色固体(114;8.0g,74%产率)。MS(ESI)计算值:C₂₀H₁₉F₃N₂O₃:392.13。

[0693] 步骤4.7-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1,8-萘啶-4(1H)-酮(115)的合成

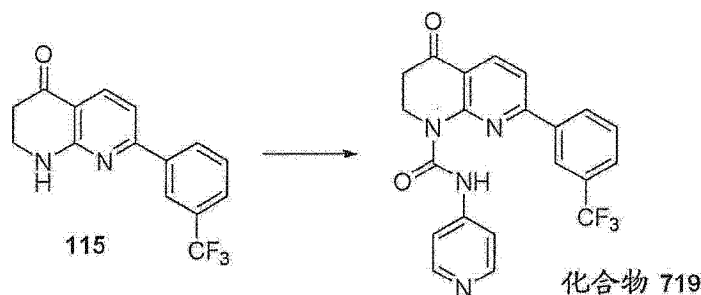
[0694]



[0695] 将 4-氧代-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (114; 1.0g, 2.55mmol) 溶于 HCl/MeOH(10mL, 3N) 中, 然后在室温下搅拌过夜。将该反应混合物浓缩, 并通过加入 Na₂CO₃ 水溶液使 pH ~ 10。将生成的混合物用 EtOAc 萃取。将有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到 7-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1,8-萘啶-4(1H)-酮 (115; 0.85g, 114% 产率), 为黄色固体。MS (ESI) 计算值: C₁₅H₁₁F₃N₂O : 292.08 ; 实测值 : 293 [M+H]。

[0696] 步骤 5. 4-氧代-N-(吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺化合物 719) 的合成

[0697]



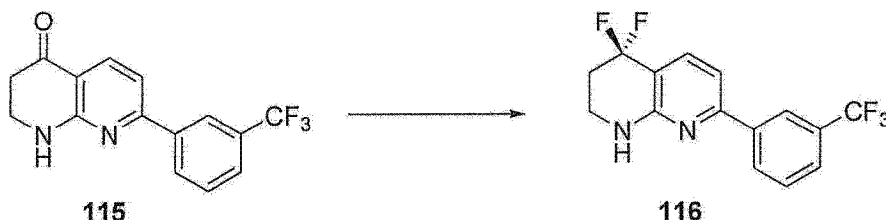
[0698] 向 7-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1,8-萘啶-4(1H)-酮 (115; 150mg, 0.52mmol) 和三乙胺 (0.28mL, 2.06mmol) 的 CH₂Cl₂ (5mL) 溶液中加入三光气 (152mg, 0.52mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入吡啶-4-胺 (144mg, 0.15mmol), 并将该混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物浓缩, 并通过色谱法纯化, 得到 4-氧代-N-(吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺 (化合物 719; 15mg, 7%)。MS (ESI) 计算值: C₂₁H₁₅F₃N₄O₂ : 412.11 ; 实测值 : 413 [M+H]。

[0699] 可使用该一般方法, 通过用合适的胺代替 5-吡啶-4-胺, 制备各种 4-氧代-N-取代的-7-芳基-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺衍生物。或者, 该衍生物也可通过使合适的氨基甲酸苯酯与 7-芳基-2,3-二氢-1,8-萘啶-4(1H)-酮, 在 DIEA 存在下, 在室温至 50°C 下反应制备。

[0700] 实施例 26. 4,4-二氟-N-(吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺 (化合物 743)

[0701] 步骤 1. 4,4-二氟-7-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶 (116) 的合成

[0702]

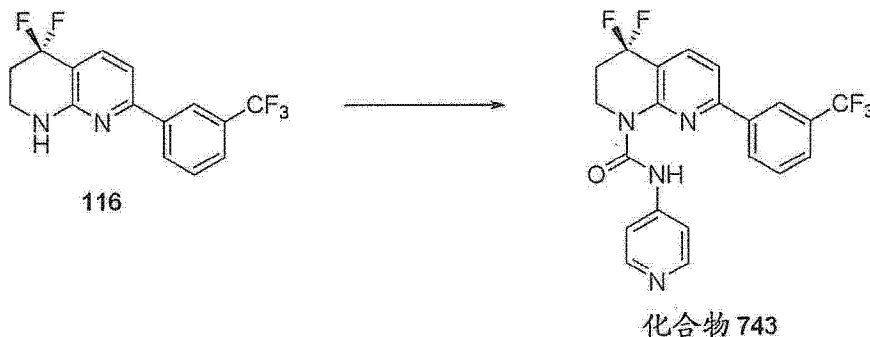


[0703] 将 7-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1,8-萘啶-4(1H)-酮 (115; 1.46g, 5mmol) 用三氟化二乙氨基硫 (DAST) (10mL) 处理, 然后于 30°C 搅拌 3 天。将该反应用水 (滴加) 终止, 用 EtOAc (3 × 30mL) 萃取, 将合并的有机层用饱和的 NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (用 10/1 石油醚 / 乙酸乙酯洗脱)

纯化,得到 4,4-二氟-7-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶,为黄色固体(116;759mg,50%产率)。MS(ESI)计算值: $C_{15}H_{11}F_5N_2$;314.08;实测值:315[M+H]。

[0704] 步骤 2. 4,4-二氟-N-(吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺(化合物 743)的合成

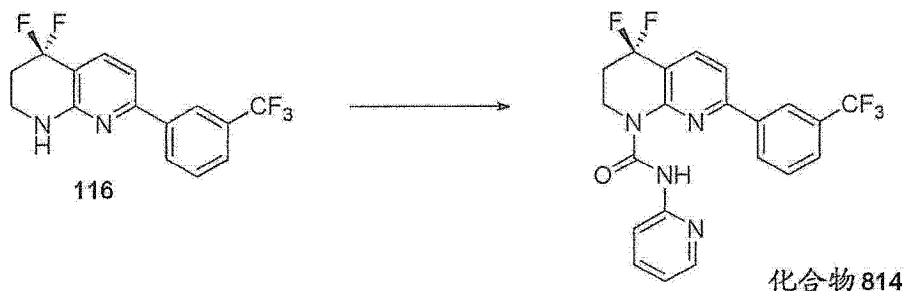
[0705]



[0706] 方法 A: 向 4,4-二氟-7-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶(116;50mg,0.16mmol)在 3mL 无水 THF 中的混合物中以一批加入三乙胺(0.066mL,0.48mmol),随后加入三光气(19mg,0.064mmol)。将上述混合物于 30℃ 搅拌 1-2 小时,将 4-氨基吡啶(30mg,0.32mmol,2.0eq)加入到该反应混合物中,并再搅拌 20 小时。将水和二氯甲烷(10mL)加入到该反应混合物中;将有机层依次用水(10mL)和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。将粗产物通过制备型 TLC 纯化,得到 4,4-二氟-N-(吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺(化合物 743;20mg,29%),为淡黄色固体。MS(ESI)计算值: $C_{21}H_{15}F_5N_4O$;434.12;实测值:435[M+H]。

[0707] 实施例 27. 4,4-二氟-N-(吡啶-2-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺(化合物 814)的制备

[0708]



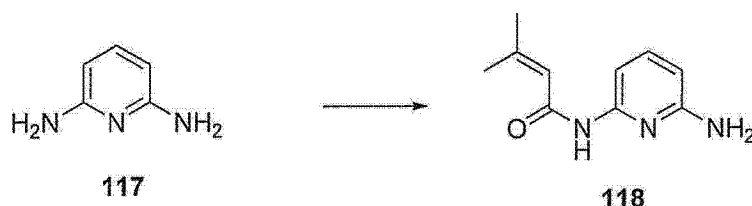
[0709] 方法 B: 将 4,4-二氟-7-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶(116;50mg,0.16mmol)、吡啶-2-基氨基甲酸苯酯(69mg,0.32mmol)和 4-二甲基氨基吡啶(DMAP)(23mg,0.192mmol)在乙腈中的混合物在密封管中于 60℃ 加热 18 小时。将粗产物通过装填到制备型 TLC 板上进行纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:8)洗脱,得到 4,4-二氟-N-(吡啶-2-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺(化合物 814),为淡黄色固体。产率:60%。MS(ESI)计算值: $C_{21}H_{15}F_5N_4O$;434.12;实测值:435[M+H]。

[0710] 可使用这些一般方法,通过选择合适的胺或氨基甲酸苯酯制备各种 4,4-二氟-N-取代的-7-芳基-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺衍生物。

[0711] 实施例 28. 4,4-二甲基-N-(吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺(化合物 826)的制备

[0712] 步骤 1. N-(6-氨基吡啶-2-基)-3-甲基丁-2-烯酰胺 (118) 的合成

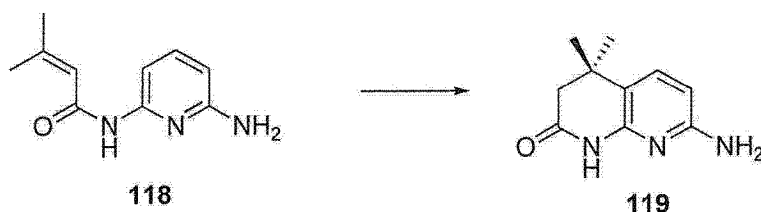
[0713]



[0714] 在 0 °C 下, 用 10 分钟向 1,4-二氨基吡啶 (32.7g, 0.3mol, 3.0eq) 在无水 THF (150mL) 和 Et₃N (35mL, 0.25mol, 2.5eq) 中的溶液中滴加 3-甲基丁-2-烯酰氯 (12g, 0.10mol, 1.0eq)。加入后, 将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将生成的混合物倒入到饱和的碳酸氢钠水溶液中, 并用 DCM (80mL × 2) 萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 并经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。将粗的残余物吸附到硅胶上, 并装填到色谱柱上, 用乙酸乙酯和石油醚 (1 : 5) 洗脱, 得到白色固体的 N-(6-氨基吡啶-2-基)-3-甲基丁-2-烯酰胺 (10.7g, 56%)。MS (ESI) 计算值 : C₁₀H₁₃N₃O : 191.23。

[0715] 步骤 2. 7-氨基-4,4-二甲基-3,4-二氢-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (119) 的合成

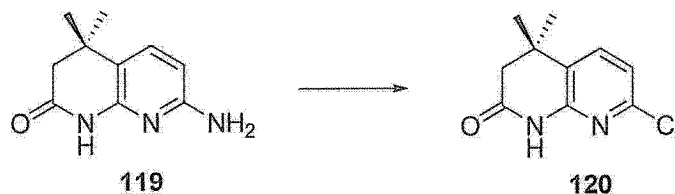
[0716]



[0717] 在氮气下, 将 MeSO₃H (2.85g, 30.0mmol, 3.0eq) 加入到 N-(6-氨基吡啶-2-基)-3-甲基丁-2-烯酰胺 (118 ; 1.91g, 10.0mmol, 1.0eq) 的 20mL 无水二氯甲烷溶液中, 同时保持温度低于 20 °C。将上述混合物滴加到 AlCl₃ (10.7g, 80.0mmol, 8.0eq) 在 60mL 无水 DCM 中的悬浮液中, 并控制温度保持低于 10 °C。加入后, 将该反应混合物在环境温度下搅拌过夜。将冰-水 (100mL) 加入到该反应混合物中, 搅拌 10 分钟, 并用 NaOH 水溶液 (2N) 碱化成 pH = 8-10。将水层用 DCM/MeOH (100 : 10) (2 × 50mL) 萃取, 将合并的有机层用水和盐水洗涤, 并减压蒸发, 得到粗的残余物。将粗产物用 1 : 1 乙酸乙酯 / 石油醚研磨, 得到白色固体的 7-氨基-4,4-二甲基-3,4-二氢-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (119 ; 1.25g, 63%)。MS (ESI) 计算值 : C₁₀H₁₃N₃O : 191.23。

[0718] 步骤 3. 7-氯-4,4-二甲基-3,4-二氢-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (120) 的合成

[0719]

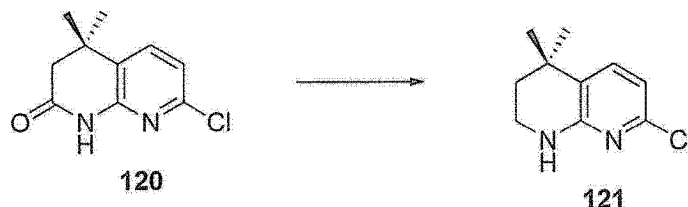


[0720] 在 0 °C 下, 向 7-氨基-4,4-二甲基-3,4-二氢-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (119 ; 191mg, 1.0mmol, 1.0eq) 在 2mL 浓盐酸中的混合物中加入 NaNO₂ 的水 (386mg/0.5mL) 溶液。搅拌 30 分钟后, 将粉末状的 CuCl (150mg, 1.5mmol) 加入到上述混合物中, 并搅拌 2 小时。将水 (5mL) 加入到该反应混合物中, 通过用 NH₄OH 将 pH 调节至 ~ 9-10, 并然后用乙酸乙酯 (2 ×)

萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤，并真空浓缩，得到黄色固体。将该粗物质装填到硅胶快速色谱柱上，使用 10 : 1 乙酸乙酯 / 石油醚作为洗脱液，得到黄色固体的 7-氯-4,4-二甲基-3,4-二氢-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (120 ; 105mg, 50%)。MS (ESI) 计算值 : $C_{10}H_{11}ClN_2O$: 210.06。

[0721] 步骤 4. 7-氯-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶 (121) 的合成

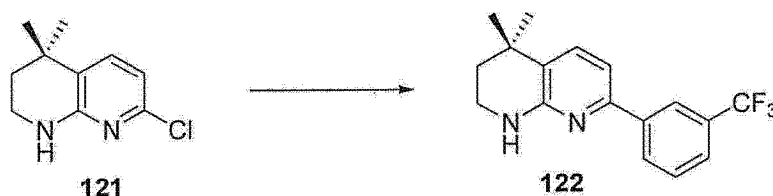
[0722]



[0723] 在 0℃ 下，在氮气氛围下，向搅拌下的 7-氯-4,4-二甲基-3,4-二氢-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (120 ; 1.9g, 9.05mmol, 1.0eq) 的 50mL 无水 THF 溶液中以一批加入 $BF_3 \cdot Et_2O$ (2.7g, 19.0mmol, 2.1eq)。将该混合物在 0℃ 下搅拌 10 分钟，然后加入硼氢化钠 (0.72g, 19.0mmol, 2.1eq)，将该反应在室温下搅拌 18 小时。将乙酸乙酯 (20mL) 加入到该反应混合物中，随后滴加 9mL 的 1M HCl，并将该混合物倒入到饱和的碳酸氢钠溶液中，并用乙酸乙酯 (2×60mL) 萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤，经无水 Na_2SO_4 干燥，并减压浓缩，得到粗产物。将粗产物通过在石油醚中研磨来纯化，得到 7-氯-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶 (121 ; 1.74g, 98%)，为黄色固体。MS (ESI) 计算值 : $C_{10}H_{13}ClN_2$: 196.68。

[0724] 步骤 5. 4,4-二甲基-7-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶 (122) 的合成

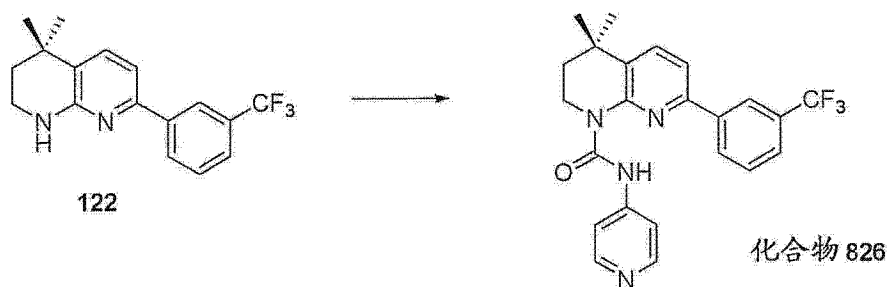
[0725]



[0726] 在氮气下，将 7-氯-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶 (121 ; 1.0g, 5.1mmol, 1.0eq)、3-(三氟甲基)-苯基硼酸 (1.45g, 7.65mmol, 1.5eq.)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (425mg, 0.51mmol, 0.10eq) 和碳酸铯 (4.1g, 12.75mmol, 2.5eq) 在 20mL 二甲氧基乙烷 (DME) 和 2mL 水中的混合物于 90℃ 搅拌过夜。将该反应混合物吸附到硅胶上，并通过快速色谱法纯化，用乙酸乙酯 / 石油醚 (1 : 20) 洗脱，得到 4,4-二甲基-7-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶，为黄色固体 (122 ; 1.27g, 81%)。MS (ESI) 计算值 : $C_{17}H_{17}F_3N_2$: 306.33。

[0727] 步骤 6. 4,4-二甲基-N-(吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺 (化合物 826) 的合成

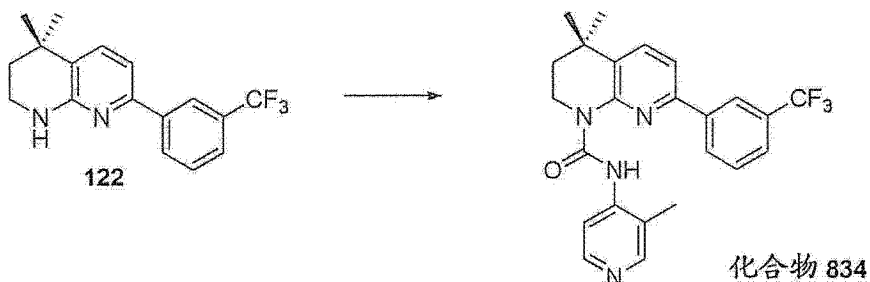
[0728]



[0729] **方法 A:** 将 4,4-二甲基-7-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啉 (122 ;61.2mg,0.2mmol)、吡啶-4-基氨基甲酸苯酯 (65mg,0.0.3mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP) (25mg,0.2mmol) 在乙腈中的混合物在密封管中于 60℃ 加热 18 小时。将粗产物通过装填到制备型 TLC 板上进行纯化,用乙酸乙酯/石油醚 (1 : 3) 洗脱,得到 4,4-二甲基-N-(吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啉-1(2H)-甲酰胺 (化合物 826),为白色固体。产率 74%。MS(ESI) 计算值 : $C_{23}H_{21}F_3N_4O$:426.17 ;实测值 :427[M+H]。

[0730] 实施例 29. 4,4-二甲基-N-(3-甲基吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啉-1(2H)-甲酰胺 (化合物 834) 的制备

[0731]

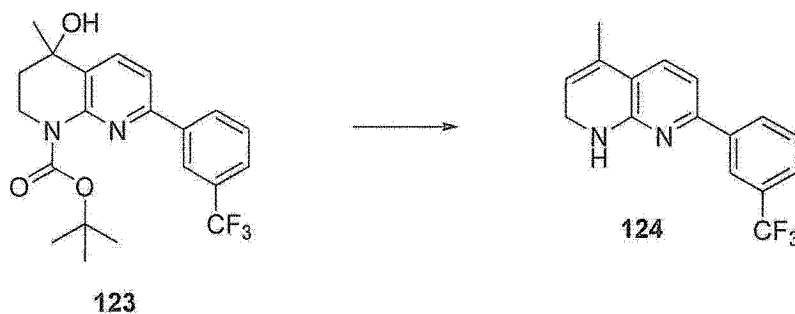


[0732] **方法 B:** 向 3-甲基吡啶-4-胺 (122 ;43.3mg,0.4mmol) 在 3mL 无水 THF 中的混合物中以一批加入三乙胺 (0.3mL),随后加入三光气 (47.5mg,0.16mmol)。将上述混合物于 50℃ 搅拌 2 小时,并将 4,4-二甲基-7-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啉 (61.2mg,0.2mmol) 加入到该反应混合物中,并在 60℃ 下再搅拌 20 小时。将饱和的碳酸氢钠溶液和二氯甲烷 (10mL) 加入到该反应混合物中;将有机层依次用水 (10mL) 和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗产物通过制备型 TLC 纯化,得到 4,4-二甲基-N-(3-甲基吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啉-1(2H)-甲酰胺 (化合物 834),为黄色固体。产率 23%。MS(ESI) 计算值 : $C_{24}H_{23}F_3N_4O$:440.18 ;实测值 :441[M+H]。

[0733] 可使用这些一般方法,通过选择合适的胺或氨基甲酸苯酯制备各种 4,4-二甲基-N-(3-取代的-7-芳基)-3,4-二氢-1,8-萘啉-1(2H)-甲酰胺衍生物。

[0734] 实施例 30. 4-甲基-N-(吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啉-1(2H)-甲酰胺 (化合物 786) 的制备

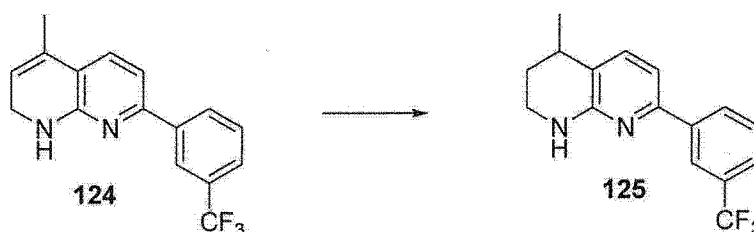
[0735] 步骤 1. 4-甲基-7-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢-1,8-萘啉 (124) 的合成
[0736]



[0737] 向 4-羟基-4-甲基-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (123; 0.54g, 1.32mmol) 的 DCM (10mL) 溶液中加入三氟乙酸 (TFA) (10mL)。40 分钟后, TLC 显示起始物已经消失。将 TFA 和 DCM 真空除去。将残余物溶于 EtOAc 中, 将其用 H₂O、饱和的 Na₂CO₃ 水溶液和盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到 4-甲基-7-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢-1,8-萘啶, 为黄色固体 (124; 400mg, 定量产率)。MS (ESI) 计算值: C₁₆H₁₃F₃N₂O : 290. 28。

[0738] 步骤 3. 4-甲基-7-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶 (125) 的合成

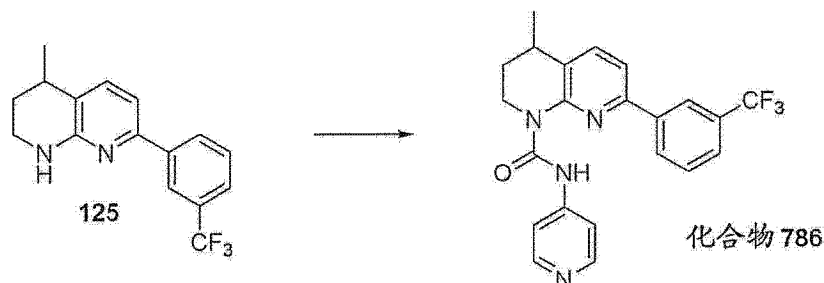
[0739]



[0740] 将 4-甲基-7-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢-1,8-萘啶 (124; 674mg, 2.33mmol)、Pd/C (150mg) 在 THF (10mL) 中的混合物在 1 大气压下 H₂ 下搅拌过夜。TLC 显示该反应完成后, 将该混合物过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (用 10/1 石油醚 / 乙酸乙酯洗脱) 纯化, 得到 4-甲基-7-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶, 为白色固体 (125; 629mg, 93% 产率)。MS (ESI) 计算值: C₁₆H₁₅F₃N₂ : 292. 12; 实测值: 293 [M+H]。

[0741] 步骤 4. 4-甲基-N-(吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺 (化合物 786) 的合成

[0742]

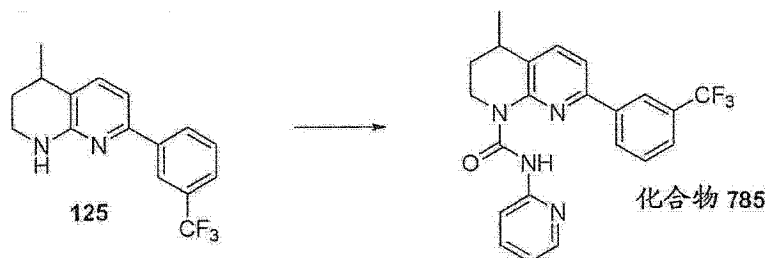


[0743] 方法 A: 向 4-氨基吡啶 (32mg, 0.34mmol) 在 3mL 无水 THF 中的混合物中以一批加入三乙胺 (0.5mL), 随后加入三光气 (33mg, 0.11mmol)。将上述混合物在室温下搅拌 3 小时, 将 4-甲基-7-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶 (125; 0mg, 0.17mmol) 加入到该反应混合物中, 并在 60°C 下再搅拌 18 小时。将水加入到该反应混合物中, 将水相用二氯甲烷 (3×15mL) 萃取。将合并的有机物用 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干

干燥并浓缩。将粗产物通过制备型 TLC 纯化,得到 4-甲基-N-(吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺(化合物 786),为白色固体。MS(ESI) 计算值: $C_{22}H_{19}F_3N_4O$:412.15;实测值:413[M+H]。

[0744] 实施例 31. 4-甲基-N-(吡啶-2-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺(化合物 785)的制备

[0745]



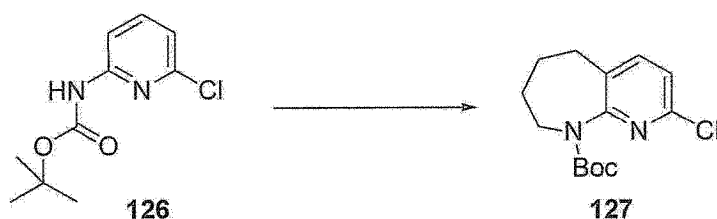
[0746] 方法 B:将 4-甲基-7-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶(125; 40mg, 0.14mmol)、吡啶-2-基氨基甲酸苯酯(60mg, 0.28mmol)和 DMAP(27mg, 0.22mmol)在乙腈中的混合物回流过夜。将乙腈减压蒸发除去。将残余物溶于二氯甲烷中,并用 Na_2CO_3 水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将粗产物通过装填到制备型 TLC 板上进行纯化,得到 4-甲基-N-(吡啶-2-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺(化合物 785),为白色固体,产率:21%。MS(ESI) 计算值: $C_{22}H_{19}F_3N_4O$:412.15;实测值:413[M+H]。

[0747] 可使用这些一般方法,通过选择合适的胺或氨基甲酸苯酯制备各种 4-甲基-N-取代的-7-芳基-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺衍生物。

[0748] 实施例 32. 2-(3-氯苯基)-5-氧代-N-(吡啶-3-基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酰胺(化合物 747)的制备

[0749] 步骤 1. 2-氯-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯(127)的合成

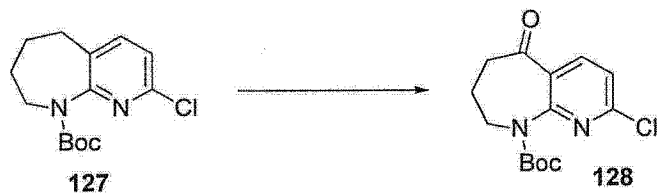
[0750]



[0751] 用 5 分钟,向搅拌下的在干冰浴中冷却的四甲基乙二胺(TMEDA)(5.6g, 48.24mmol)的 THF(300mL)溶液中加入 n-BuLi(19.3mL, 2.5M 的己烷溶液, 48.24mmol)。20 分钟后,用 5 分钟滴加 6-氯吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯(126; 5.0g, 21.88mmol)的 THF(25mL)溶液。将该反应混合物搅拌 1 小时,并然后以一批加入 CuI(4.2g, 21.88mmol)。将该反应混合物温热至 $-20^{\circ}C$ 保持 1 小时。加入 1-氯-4-碘丁烷(7.2g, 32.82mmol),并将该反应混合物温热至环境温度,并随后回流 18 小时。然后将该反应混合物通过加入饱和的碳酸氢钠溶液来终止。将水层用 EtOAc 萃取,依次用水和盐水洗涤。将合并的有机层浓缩,得到粗产物,将其用石油醚研磨,得到 2-氯-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯(127; 3.5g, 56%),为淡黄色固体。MS(ESI) 计算值: $C_{14}H_{19}ClN_2O_2$:282.77。

[0752] 步骤 2. 2-氯-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯 (128) 的合成

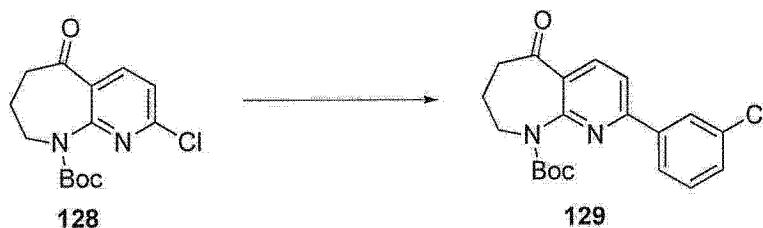
[0753]



[0754] 将 2-氯-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯 (127 ;20.0g, 70.92mmol) 和 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (16.6g, 106.4mmol) 在 $t\text{-BuOH}$ (300mL) 和 H_2O (240mL) 中的混合物于 50°C 加热。加入 NaMnO_4 (40% 的水溶液) (60mL), 并将该反应于 50°C 搅拌。使用薄层色谱法 (TLC) 监测反应进程。该反应通过向该冷却的反应混合物中小心地加入 Na_2SO_3 来处理, 直至紫色消失, 随后用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。将残余物通过色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚洗脱, 得到 2-氯-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯 (128 ;7.04g, 37%), 为白色固体。MS (ESI) 计算值: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$: 296.75。

[0755] 步骤 3. 2-(3-氯苯基)-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯 (129) 的合成

[0756]

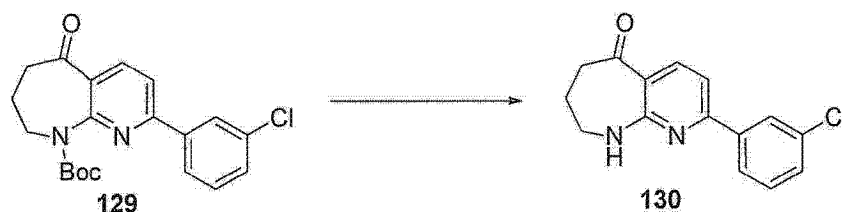


[0757] 将 2-氯-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯 (128 ;7.0g, 23.6mmol)、3-氯苯基硼酸 (9.23g, 59.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.97g, 2.36mmol)、 Cs_2CO_3 (19.2g, 59.0mmol) 在二噁烷: H_2O (10 : 1, v : v) (200ml) 中的混合物在回流下搅拌 18 小时。然后将该反应用 EtOAc 萃取, 用水和盐水洗涤。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并浓缩。将残余物通过色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚洗脱, 得到 2-(3-氯苯基)-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯 (129 ;5.5g, 63%), 为白色固体。MS (ESI) 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 372.85。

[0758] 可使用该一般偶合方法, 通过用合适的硼酸代替 3-氯苯基硼酸制备各种 2-芳基-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯衍生物。

[0759] 步骤 4. (3-氯苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-5-酮 (130) 的合成

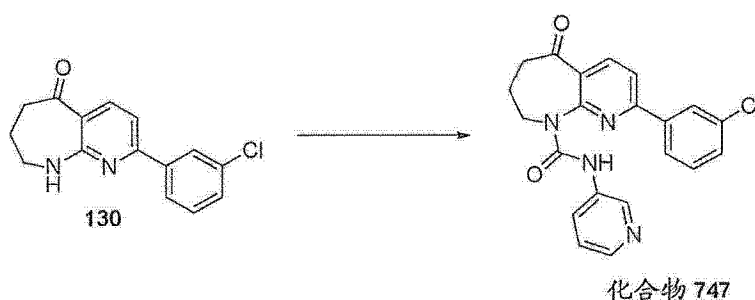
[0760]



[0761] 将 2-(3-氯苯基)-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯 (129 ;0.28g,0.75mmol) 溶于 HCl/MeOH(5ml,3N) 中,然后在环境温度下搅拌。将该反应混合物浓缩,得到粗的 2-(3-氯苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-5-酮 (130 ;202mg,87%),为油状物。MS(ESI) 计算值 : $C_{15}H_{13}ClN_2O$:272.73。

[0762] 步骤 5. 2-(3-氯苯基)-5-氧代-N-(吡啶-3-基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酰胺 (化合物 747) 的合成

[0763]



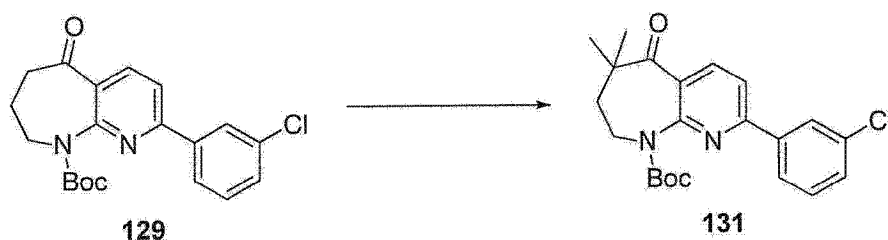
[0764] 在氮气氛下,向 3-氨基吡啶 (30mg,0.32mmol) 和三乙胺 (0.3mL,2.15mmol) 的 THF 溶液中加入三光气 (76mg,0.26mmol),并将该混合物在 60℃ 下搅拌 2 小时。然后加入 2-(3-氯苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-5-酮 (130 ;50mg,0.16mmol),并将该混合物在 60℃ 下搅拌过夜。加入水,并将该混合物用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并浓缩。将残余物通过制备型薄层色谱法纯化,得到 2-(3-氯苯基)-5-氧代-N-(吡啶-3-基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酰胺 (化合物 747 ;30mg,48%)。MS(ESI) 计算值 : $C_{21}H_{17}ClN_4O_2$:392.10 ;实测值 :393[M+H]。

[0765] 可使用该一般方法,通过用合适的胺代替吡啶-3-胺,制备各种 2-芳基-5-氧代-N-取代的-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酰胺衍生物。或者,该衍生物也可通过使合适的氨基甲酸苯酯与 2-芳基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-5-酮,在 DIEA 存在下,在室温至 50℃ 下反应制备。

[0766] 实施例 33. 2-(3-氯苯基)-6,6-二甲基-N-(4-甲基噻唑-2-基)-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酰胺 (化合物 836) 的制备

[0767] 步骤 1. 2-(3-氯苯基)-6,6-二甲基-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯 (131) 的合成

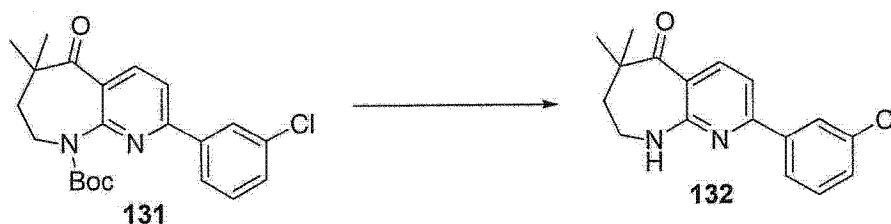
[0768]



[0769] 向 2-(3-氯苯基)-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯 (129; 1.75g, 4.70mmol) 的 THF (63mL) 溶液中加入 t-BuOK (5.26g, 47.0mmol)。将该混合物在 -40℃ 下搅拌 1 小时。然后加入 CH₃I (2.34mL, 37.6mmol), 并将该混合物于 -40℃ 搅拌 1 小时, 并在室温下搅拌 2 小时。加入饱和的 NH₄Cl 溶液, 并将水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并浓缩。将残余物通过色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚洗脱, 得到 2-(3-氯苯基)-6,6-二甲基-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯 (131; 703mg, 37%), 为黄色油状物。MS (ESI) 计算值: C₂₂H₂₅ClN₂O₃: 400.90。

[0770] 步骤 2. 2-(3-氯苯基)-6,6-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-5-酮 (132) 的合成

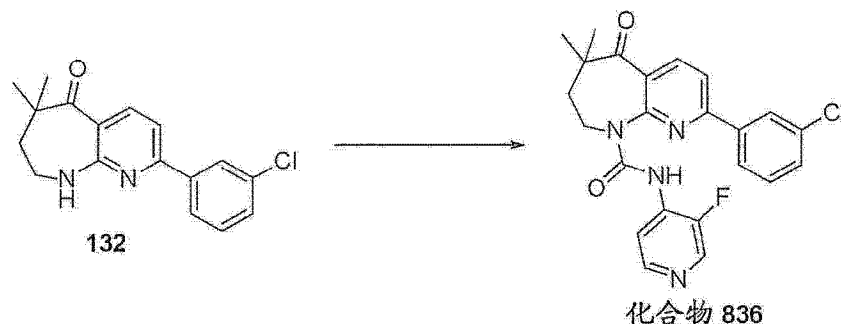
[0771]



[0772] 将 2-(3-氯苯基)-6,6-二甲基-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯 (131; 1.2g, 3.0mmol) 溶于 HCl/MeOH (30mL, 3N) 中, 然后在室温下搅拌过夜。将该反应混合物浓缩, 随后加入 NaHCO₃ 水溶液以使 pH = 10。将生成的混合物用 EtOAc 萃取, 并用盐水洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并浓缩, 得到 2-(3-氯苯基)-6,6-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-5-酮 (132; 890mg, 99%), 为黄色固体。MS (ESI) 计算值: C₁₇H₁₇ClN₂O: 300.78; 实测值: 301. [M+H]。

[0773] 步骤 3. 2-(3-氯苯基)-N-(3-氟吡啶-4-基)-6,6-二甲基-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酰胺 (化合物 836) 的合成

[0774]



[0775] 在氮气下, 向 3-氟吡啶-4-胺 (38mg, 0.33mmol) 和三乙胺 (0.3mL, 2.11mmol) 的 THF (5mL) 溶液中加入三光气 (40mg, 0.13mmol), 并将该混合物在 50℃ 下搅拌 2 小时。然

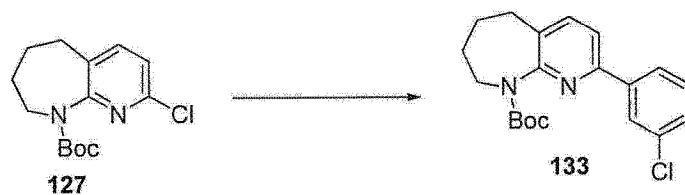
后加入 2-(3-氯苯基)-6,6-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-5-酮 (132; 50mg, 0.17mmol), 并将该混合物在 60°C 下搅拌 18 小时。将饱和的碳酸氢钠溶液 and EtOAc 加入到该反应混合物中, 分离, 并将水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 并干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并浓缩。将残余物通过制备型薄层色谱法纯化, 得到 2-(3-氯苯基)-N-(3-氟吡啶-4-基)-6,6-二甲基-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酰胺 (化合物 837; 6.3mg, 9%), 为白色固体。MS (ESI) 计算值: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClFN}_4\text{O}_2$: 438.13; 实测值: 439 [M+H]。

[0776] 可使用该一般方法, 通过用合适的胺代替 3-氟吡啶-4-胺, 制备各种 2-芳基-N-取代的-6,6-二甲基-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酰胺衍生物。或者, 该衍生物也可通过使合适的氨基甲酸苯酯与 2-芳基-6,6-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-5-酮, 在 DIEA 存在下, 在室温至 50°C 下反应制备。

[0777] 实施例 34. 2-(3-氯苯基)-N-(吡啶-4-基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酰胺 (化合物 728) 的制备

[0778] 步骤 1. 2-(3-氯苯基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯 (133) 的合成

[0779]

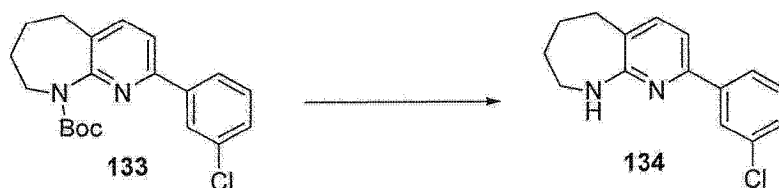


[0780] 将 2-氯-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯 (127; 1g, 3.54mmol)、3-氯苯基硼酸 (1.1g, 7.08mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (295mg, 0.35mmol)、 Cs_2CO_3 (2.3g, 7.08mmol) 在 1,4-二噁烷: H_2O (10:1, 15mL) 中的混合物于 110°C 加热过夜。将该反应混合物浓缩, 并通过色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚洗脱, 得到 2-(3-氯苯基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯 (133; 1.15g, 90%), 为半固体。MS (ESI) 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$: 358.86。

[0781] 可使用该一般偶合方法, 通过用合适的硼酸代替 3-氯苯基硼酸, 制备各种 2-芳基-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯衍生物。

[0782] 步骤 2. 2-(3-氯苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘 (134) 的合成

[0783]

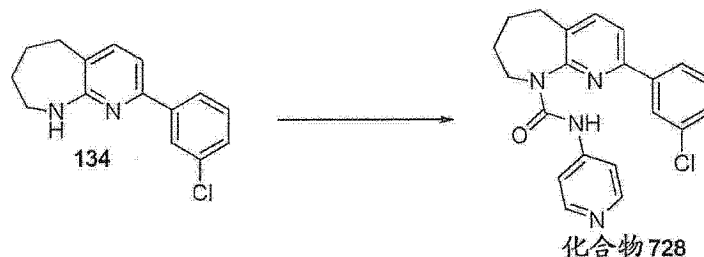


[0784] 将 2-(3-氯苯基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯 (133; 790mg, 2.2mmol) 的 HCl/MeOH (3N, 10ml) 溶液在室温下搅拌过夜。将该反应混合物浓

缩,得到 2-(3-氯苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萆(134;859mg,100%),为白色固体。MS(ESI)计算值: $C_{15}H_{15}ClN_2$:258.75。

[0785] 步骤 3. 2-(3-氯苯基)-N-(吡啶-4-基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萆-9(6H)-甲酰胺(化合物 728)的合成

[0786]



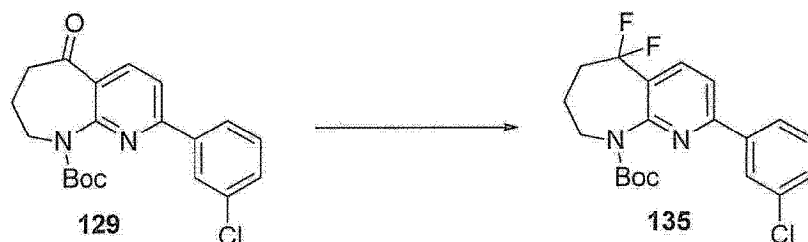
[0787] 将 2-(3-氯苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萆(134;75mg,0.25mmol)、三光气(60mg,0.20mmol)和三乙胺(0.3mL,2.15mmol)在 THF(2mL)中的混合物于 50℃加热 30 分钟。然后加入吡啶-4-胺(28mg,0.25mmol),并将该混合物于 50℃加热 3 小时。将该混合物浓缩,并通过制备型薄层色谱法纯化,得到 2-(3-氯苯基)-N-(吡啶-4-基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萆-9(6H)-甲酰胺(化合物 728;36.8mg,39%),为黄色固体。MS(ESI)计算值: $C_{21}H_{19}ClN_4O$:378.12;实测值:379[M+H]。

[0788] 可使用该一般方法,通过用合适的胺代替吡啶-4-胺,制备各种 2-芳基-N-取代的-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萆-9(6H)-甲酰胺衍生物。或者,该衍生物也可通过使合适的氨基甲酸苯酯与 2-芳基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萆,在 DIEA 存在下,在室温至 50℃下反应制备。

[0789] 实施例 35. 2-(3-氯苯基)-5,5-二氟-N-(咪啶-4-基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萆-9(6H)-甲酰胺(化合物 799)的制备

[0790] 步骤 1. 2-(3-氯苯基)-5,5-二氟-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萆-9(6H)-甲酸叔丁酯(135)的合成

[0791]

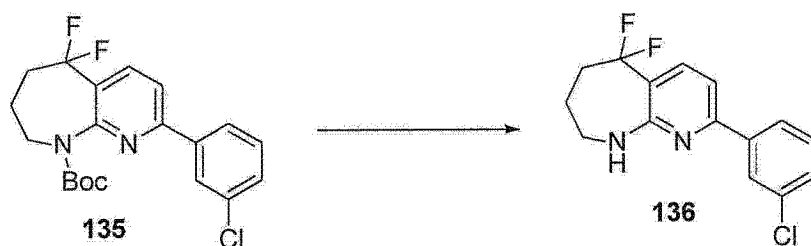


[0792] 将 2-(3-氯苯基)-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萆-9(6H)-甲酸叔丁酯(129;100mg,0.27mmol)和三氟化二乙氨基硫(DAST)(2mL)的混合物在室温下搅拌 3 天,并然后在 44℃下搅拌 3 天。慢慢地加入水,并将该混合物用 CH_2Cl_2 萃取。通过色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚洗脱,得到 2-(3-氯苯基)-5,5-二氟-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萆-9(6H)-甲酸叔丁酯(135;75mg,70%)。MS(ESI)计算值: $C_{20}H_{21}ClF_2N_2O_2$:394.84。

[0793] 步骤 2. 2-(3-氯苯基)-5,5-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萆

(136) 的合成

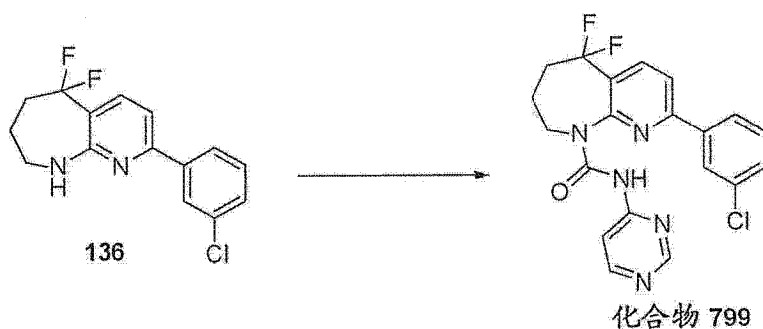
[0794]



[0795] 将 2-(3-氯苯基)-5,5-二氟-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酸叔丁酯 (135 ;1.16g, 2.94mmol) 的 HCl/MeOH(3N, 25ml) 溶液在室温下搅拌过夜。将该反应混合物用 NaHCO₃ 溶液洗涤, 用 EtOAc 萃取, 并浓缩, 得到 2-(3-氯苯基)-5,5-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘 (136 ;808mg, 93%)。MS(ESI) 计算值 :C₁₅H₁₃ClF₂N₂ : 294.73。

[0796] 步骤 3. 2-(3-氯苯基)-5,5-二氟-N-(吡啶-4-基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酰胺 (化合物 799) 的合成

[0797]



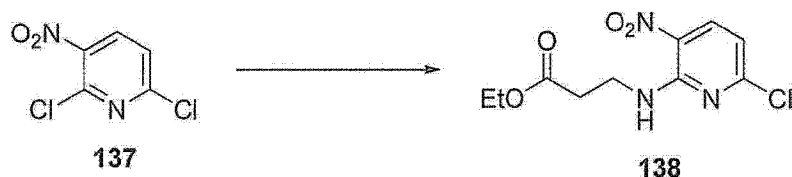
[0798] 向冰冷冷却的吡啶-4-胺 (5.0g, 52.6mmol)、三乙胺 (15mL, 107.6mmol) 的 THF(100mL) 溶液中加入氯甲酸苯酯 (10.7g, 68.4mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时。然后将该反应用 NaHCO₃ 溶液终止, 并用 CH₂Cl₂ 萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并浓缩。将残余物在石油醚中研磨, 得到粗的吡啶-4-基氨基甲酸苯酯。将吡啶-4-基氨基甲酸苯酯 (73mg, 0.34mmol)、2-(3-氯苯基)-5,5-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘 (136 ;50mg, 0.17mmol) 和 DMAP(25mg, 0.20mmol) 的 MeCN(5mL) 溶液于 80℃ 搅拌 18 小时。将该反应混合物通过制备型薄层色谱法纯化, 得到 2-(3-氯苯基)-5,5-二氟-N-(吡啶-4-基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酰胺 (化合物 799 ;35mg, 50%), 为白色固体。MS(ESI) 计算值 :C₂₀H₁₆ClF₂N₅O : 415.10 ;实测值 :416[M+H]。

[0799] 可使用该一般方法, 通过用合适的氨基甲酸苯酯代替吡啶-4-基氨基甲酸苯酯, 制备各种 2-芳基-5,5-二氟-N-取代的-7,8-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂萘-9(6H)-甲酰胺衍生物。

[0800] 实施例 36. 7-(3-氯苯基)-1-乙基-2-氧代-N-(吡啶-2-基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萘-5(2H)-甲酰胺 (化合物 765) 的制备

[0801] 步骤 1. 3-((6-氧-3-硝基吡啶-2-基)氨基)丙酸乙酯 (138) 的合成

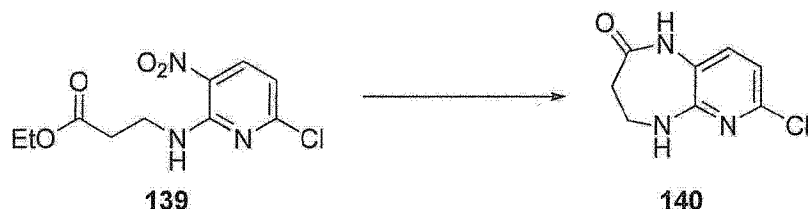
[0802]



[0803] 将 2,6-二氯-3-硝基吡啶 (137 ;1.92g, 10mmol)、3-氨基丙酸乙酯盐酸盐 (1.7g, 11mmol) 和二异丙基乙胺 (3.9g, 30mmol) 在二甲基甲酰胺 (10mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。通过 TLC 监测反应进程。将饱和的 NaHCO_3 溶液加入到该反应混合物中, 然后将其用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 然后浓缩, 得到 3-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)氨基)丙酸乙酯 (138 ;2.8g, 100%), 为淡黄色油状物。MS (ESI) 计算值: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_4$:273.67。

[0804] 步骤 2. 7-氯-4,5-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮 (139) 的合成

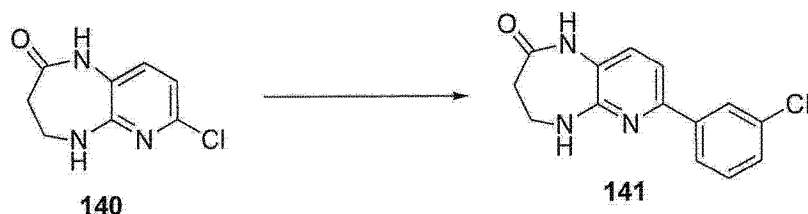
[0805]



[0806] 将 3-((6-氯-3-硝基吡啶-2-基)氨基)丙酸乙酯 (139 ;39g, 143mmol) 和 Pd/C (3.9g) 在 EtOAc (800mL) 中的混合物在氢气下搅拌 (2.5atm) 16 小时。将生成的混合物通过塞力特硅藻土填料过滤, 浓缩并通过色谱法纯化, 得到深色固体, 其不需进一步纯化用于下一步骤。将该深色固体溶于 AcOH (1000mL) 中, 并于 130°C 搅拌过夜。减压除去 AcOH。将残余物溶于 EtOH 中, 加入活性炭, 于 60°C 搅拌 3 小时, 然后过滤。将该粗物质结晶, 得到 7-氯-4,5-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮 (140 ;6.8g, 24%), 为灰色固体。MS (ESI) 计算值: $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$:197.62。

[0807] 步骤 3. 7-(3-氯苯基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮 (141) 的合成

[0808]



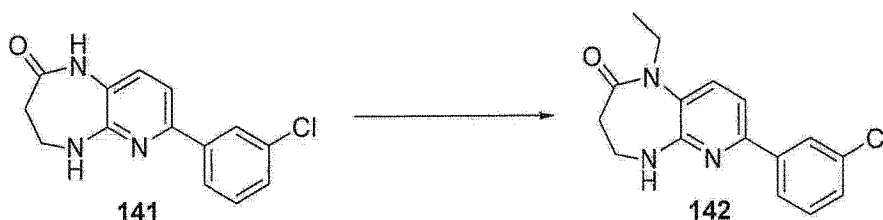
[0809] 将化合物 7-氯-4,5-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮 (140 ; 1.97g, 10mmol)、(3-氯苯基)硼酸 (1.88g, 12mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (577mg, 0.5mmol) 和碳酸铯 (6.5g, 20mmol) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (50mL) 和水 (3mL) 中的混合物于 65°C 搅拌过夜。将该固体过滤, 浓缩该滤液, 得到深色残余物, 将其溶于 CH_2Cl_2 中, 并用水萃取。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并浓缩。将残余物用甲醇研磨, 得到 7-(3-氯苯基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮 (1.9g, 62%), 为黄色固体。将研磨得到的上清液浓缩,

并通过色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚洗脱,得到另一批 1.1g 的 7-(3-氯苯基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮 (141)。MS(ESI) 计算值: $C_{14}H_{12}ClN_3O$: 273.72。

[0810] 可使用该一般偶合方法,通过用合适的硼酸代替 3-氯苯基硼酸,制备各种 7-芳基-4,5-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮衍生物。

[0811] 步骤 4. 7-(3-氯苯基)-1-乙基-4,5-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮 (142) 的合成

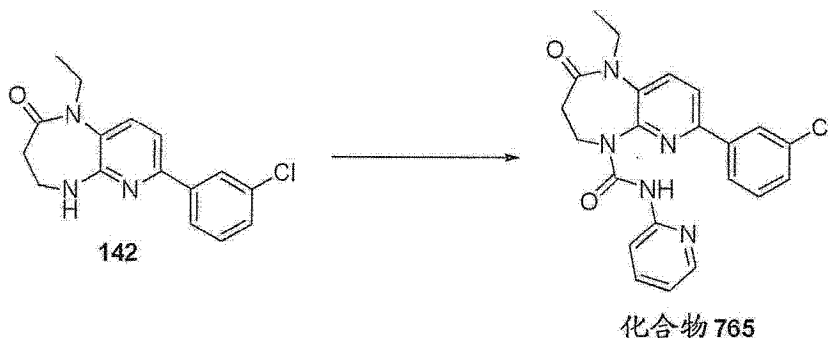
[0812]



[0813] 向 7-(3-氯苯基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮 (141; 168mg, 0.63mmol) 的 THF (3mL) 溶液中加入 t-BuOK (84mg, 0.75mmol), 并将该反应混合物搅拌 1 小时。然后加入 EtI (0.055mL, 0.68mmol), 在室温下搅拌过夜。将该反应混合物浓缩,并将残余物溶于 EtOAc 中。将生成的溶液过滤,并浓缩该滤液。将残余物通过制备型薄层色谱法纯化,得到 7-(3-氯苯基)-1-乙基-4,5-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮 (142; 160mg, 86%), 为黄色的半固体。MS(ESI) 计算值: $C_{16}H_{16}ClN_3O$: 301.77。

[0814] 步骤 5. 7-(3-氯苯基)-1-乙基-2-氧代-N-(吡啶-2-基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萘-5(2H)-甲酰胺 (化合物 765) 的合成

[0815]



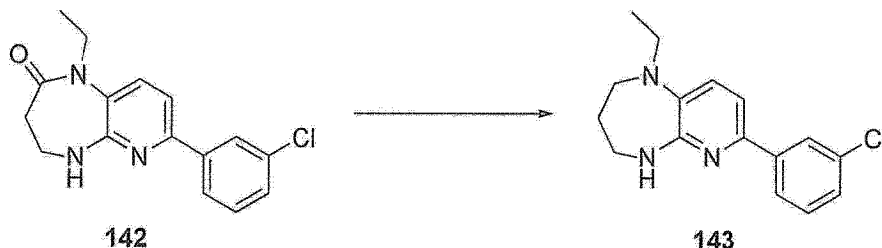
[0816] 将吡啶-2-基氨基甲酸苯酯 (71mg, 0.33mmol)、7-(3-氯苯基)-1-乙基-4,5-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮 (142; 50mg, 0.17mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP) (20mg, 0.17mmol) 的 MeCN (3mL) 溶液在回流下搅拌过夜。将该反应混合物浓缩,并通过制备型薄层色谱法纯化,得到 7-(3-氯苯基)-1-乙基-2-氧代-N-(吡啶-2-基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萘-5(2H)-甲酰胺 (化合物 765; 31mg, 44%), 为白色固体。MS(ESI) 计算值: $C_{22}H_{20}ClN_5O_2$: 421.13; 实测值: 422[M+H]。

[0817] 可使用该一般方法,通过用合适的氨基甲酸苯酯代替吡啶-2-基氨基甲酸苯酯,制备各种 7-芳基-1-乙基-2-氧代-N-取代的-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萘-5(2H)-甲酰胺衍生物。

[0818] 实施例 37. 7-(3-氯苯基)-1-乙基-N-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萆-5(2H)-甲酰胺(化合物 789)的制备

[0819] 步骤 1. 7-(3-氯苯基)-1-乙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萆(143)的合成

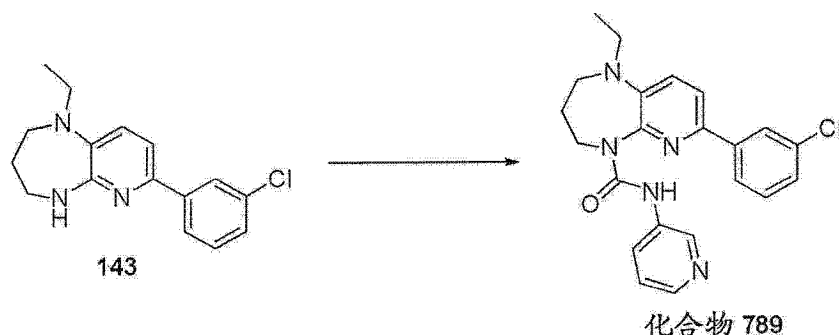
[0820]



[0821] 在 0°C 下,向 7-(3-氯苯基)-1-乙基-4,5-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萆-2(3H)-酮(142;80mg,0.5mmol)的 THF(3mL)溶液中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1mL,3mmol),并在室温下搅拌过夜。向该反应中加入 1N HCl,搅拌 30 分钟。然后用饱和的 NaHCO_3 溶液将 pH 调节至 8,并将该混合物用 EtOAc 萃取。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,浓缩,并通过制备型薄层色谱法纯化,得到 7-(3-氯苯基)-1-乙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萆(143;48mg,64%),为固体。MS(ESI) 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$;287.79。

[0822] 步骤 2. 7-(3-氯苯基)-1-乙基-N-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萆-5(2H)-甲酰胺(化合物 789)的合成

[0823]



[0824] 在氮气氛围下,向吡啶-3-胺(34mg,0.36mmol)和三乙胺(0.1mL,0.72mmol)的 THF(3mL)溶液中加入三光气(42mg,0.14mmol),并将该混合物在 60°C 下搅拌约 4 小时。然后加入 7-(3-氯苯基)-1-乙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萆(143;50mg,0.18mmol),并将该混合物在 60°C 下搅拌过夜。将饱和的碳酸氢钠溶液和 EtOAc 加入到该反应混合物中,分离,并将水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并浓缩。将残余物通过制备型薄层色谱法纯化,得到 7-(3-氯苯基)-1-乙基-N-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萆-5(2H)-甲酰胺(化合物 789;34mg,47%),为黄色的半固体。MS(ESI) 计算值: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$;407.15;实测值:408[M+H]。

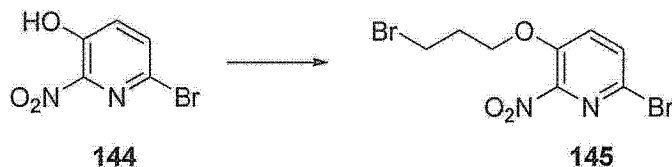
[0825] 可使用该一般方法,通过用合适的胺代替吡啶-3-胺,制备各种 7-芳基-1-乙基-N-取代的-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萆-5(2H)-甲酰胺衍生物。或者,该衍生物也可通过使合适的氨基甲酸苯酯与 7-芳基-1-乙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡

啉并 [2,3-b] [1,4] 二氮杂萘, 在 DIEA 存在下, 在室温至 50℃ 下反应制备。

[0826] 实施例 38. N-(吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢吡啉并 [3,2-b] [1,4] 氧氮杂萘-5(2H)-甲酰胺 (化合物 558) 的制备

[0827] 步骤 1. 6-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-硝基吡啉 (145) 的合成

[0828]



[0829] 向冷却的 (0℃) 三苯基膦 (3.93g, 15mmol) 的 THF (22mL) 溶液中滴加 DIAD (3.0g, 15mmol)。将该反应混合物搅拌 30 分钟, 然后向其中加入 6-溴-2-硝基吡啉-3-醇 (2.19g, 10mmol) 和 3-溴丙-1-醇 (2.1g, 15mmol) 的 THF (18mL) 溶液。将该反应混合物温热至室温, 并搅拌约 2 小时。然后将该反应混合物浓缩, 并将残余物在 EtOAc 和水之间分配。将有机层用水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并浓缩。将残余物通过色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚洗脱, 得到 6-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-硝基吡啉 (1.18g, 35%), 为黄色油状物。MS (ESI) 计算值: C₈H₈Br₂N₂O₃: 339.97。

[0830] 步骤 2. 6-溴-3-(3-溴丙氧基)吡啉-2-胺 (146) 的合成

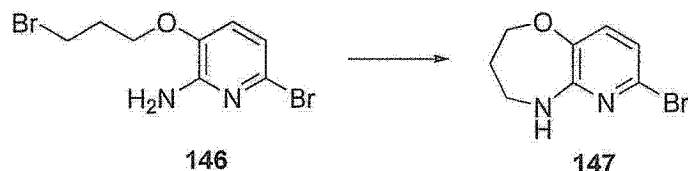
[0831]



[0832] 将 6-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-硝基吡啉 (145; 1.18g, 3.47mmol) 和 Fe 粉 (0.78g, 13.88mmol) 在 AcOH (10mL) 中的混合物于 90℃ 搅拌 2 小时。然后将该反应混合物冷却至室温, 加入 EtOAc, 并将该混合物过滤。将滤液浓缩, 并通过色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚洗脱, 得到 6-溴-3-(3-溴丙氧基)吡啉-2-胺 (146; 600mg, 56%), 为白色固体。MS (ESI) 计算值: C₈H₁₀Br₂N₂O: 309.99。

[0833] 步骤 3. 7-溴-2,3,4,5-四氢吡啉并 [3,2-b] [1,4] 氧氮杂萘 (147) 的合成

[0834]

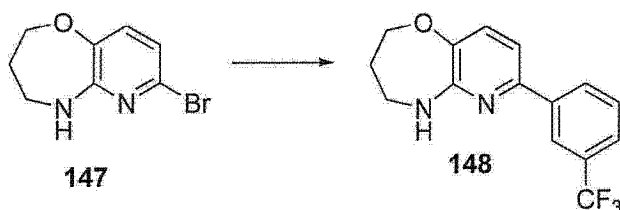


[0835] 在 0℃ 下, 向搅拌下的 6-溴-3-(3-溴丙氧基)吡啉-2-胺 (146; 5g, 16.13mmol) 的 DMF (500mL) 溶液中加入 NaH (1.29g, 32.3mmol, 悬浮在矿物油中)。将该反应混合物于 100℃ 搅拌 1 小时。加入饱和的 NH₄Cl 溶液和水, 并将该混合物用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩。进行相同规模的第二批反应, 并将合并的粗产物通过色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚洗脱, 得到 7-溴-2,3,4,5-四氢吡啉并 [3,2-b] [1,4] 氧氮杂萘 (147; 5.9g, 80%), 为白色固体。MS (ESI) 计算值: C₈H₉BrN₂O: 229.07。

[0836] 步骤 4. 7-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氢吡啉并 [3,2-b] [1,4] 氧氮杂萘

(148) 的合成

[0837]

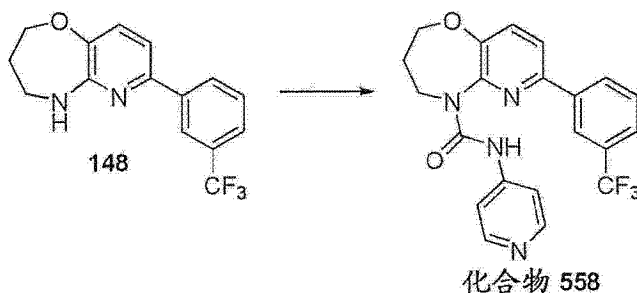


[0838] 在氮气氛围下,将 7-溴-2,3,4,5-四氢吡啶并 [3,2-b][1,4] 氧氮杂萆 (147 ;1.2g, 5.24mmol)、(3-(三氟甲基)苯基)硼酸 (1.5g,7.86mmol)、PdCl₂(dppf) (218mg,0.26mmol) 和碳酸铯 (3.4g,10.5mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的混合物于 80℃ 搅拌 4 小时。将该反应混合物浓缩,并通过色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚洗脱,得到 7-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氢吡啶并 [3,2-b][1,4] 氧氮杂萆 (148 ;1.3g,84%)。MS (ESI) 计算值: C₁₅H₁₃F₃N₂O :294.27。

[0839] 可使用该一般偶合方法,通过用合适的硼酸代替 (3-(三氟甲基)苯基)硼酸,制备各种 7-芳基-2,3,4,5-四氢吡啶并 [3,2-b][1,4] 氧氮杂萆衍生物。

[0840] 步骤 5. N-(吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢吡啶并 [3,2-b][1,4] 氧氮杂萆-5(2H)-甲酰胺 (化合物 558) 的合成

[0841]



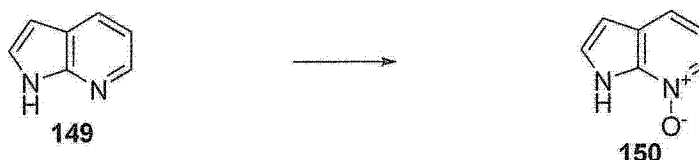
[0842] 向 7-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氢吡啶并 [3,2-b][1,4] 氧氮杂萆 (148 ; 100mg,0.34mmol) 和三乙胺 (0.17mL,1.19mmol) 的 CH₂Cl₂ (5mL) 溶液中加入三光气 (50mg, 0.17mmol),并将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入吡啶-4-胺 (96mg,1.02mmol),并将该混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物用 CH₂Cl₂ 稀释,并用水和盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤,并浓缩。将残余物通过色谱法纯化,得到 N-(吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢吡啶并 [3,2-b][1,4] 氧氮杂萆-5(2H)-甲酰胺 (化合物 558 ;10mg, 7%)。MS (ESI) 计算值: C₂₁H₁₇F₃N₄O₂ :414.13 ;实测值:415[M+H]。

[0843] 可使用该一般方法,通过用合适的胺代替吡啶-4-胺,制备各种 N-取代的-7-芳基-3,4-二氢吡啶并 [3,2-b][1,4] 氧氮杂萆-5(2H)-甲酰胺衍生物。或者,该衍生物也可通过使合适的氨基甲酸苯酯与 7-芳基-2,3,4,5-四氢吡啶并 [3,2-b][1,4] 氧氮杂萆,在 DIEA 存在下,在室温至 50℃ 下反应制备。

[0844] 实施例 39. N-(吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-1-甲酰胺 (化合物 861) 的制备

[0845] 步骤 1. 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-7-氧化物 (150) 的合成

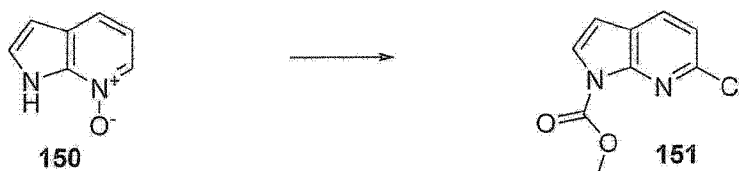
[0846]



[0847] 在 0 °C 下, 用 30 分钟向 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (149 ; 20g, 170mmol) 的 CH_2Cl_2 (300mL) 溶液中加入 m-CPBA (73g, 430mmol) 和 CH_2Cl_2 (20mL) 的悬浮液。将该反应温热至室温, 并搅拌 3 小时。TLC 板显示该反应完成, 并将该反应混合物浓缩。将残余物溶于 MeOH (200mL) 中, 加入饱和的 K_2CO_3 水溶液 (100mL), 然后搅拌 30 分钟并过滤, 将滤液浓缩, 将生成的残余物在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10/1) 中研磨, 过滤, 并除去溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法 (用 10/1 至 5/1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 洗脱) 纯化, 得到粗产物, 将其用 Et_2O 研磨, 得到 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 7-氧化物, 为黄色固体 (150 ; 9.5g, 纯度 80%, 产率 35%)。MS (ESI) 计算值 : $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$: 134. 14。

[0848] 步骤 2. 6-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-1-甲酸甲酯 (151) 的合成

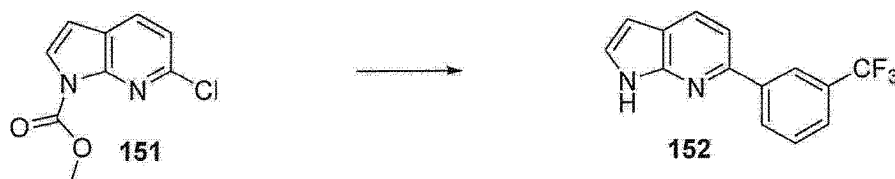
[0849]



[0850] 在 N_2 气氛下, 在室温下, 向 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 7-氧化物 (150 ; 8.9g, 66mmol) 和六甲基二硅氮烷 (HMDS) (10.65mL, 66mmol) 的 THF (300mL) 溶液中滴加 ClCO_2Me (15.7g, 166mmol)。在相同温度下搅拌 1 小时后, 除去溶剂, 并将残余物溶于 EtOAc 中。将 EtOAc 溶液用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (3×30mL) 和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法 (用 10/1 石油醚 / 乙酸乙酯洗脱) 纯化, 得到 6-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-1-甲酸甲酯, 为白色固体 (151 ; 3.25g, 产率 23%)。MS (ESI) 计算值 : $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$: 210. 67。

[0851] 步骤 3. 6-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (152) 的合成

[0852]

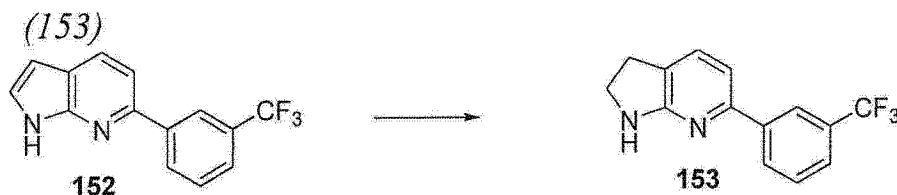


[0853] 在 N_2 下, 将 6-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-1-甲酸甲酯 (151 ; 3.25g, 15.5mmol)、3-(三氟甲基)苯基硼酸 (5.89g, 31mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.26g, 1.55mmol)、 Cs_2CO_3 (15.11g, 46.5mmol) 和二噁烷 / H_2O (10/1, v/v) (50mL) 的混合物于 100 °C 搅拌过夜。除去溶剂, 并将残余物溶于 EtOAc (200mL) 中。将该溶液用盐水洗涤, 并经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (用 20/1 石油醚 / 乙酸乙酯洗脱) 纯化, 得到 6-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶, 为白色固体 (152 ; 3.62g, 89% 产率)。MS (ESI) 计算值 : $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2$: 262. 23。

[0854] 可使用该一般偶合方法, 通过用合适的硼酸代替 3-(三氟甲基)苯基硼酸, 制

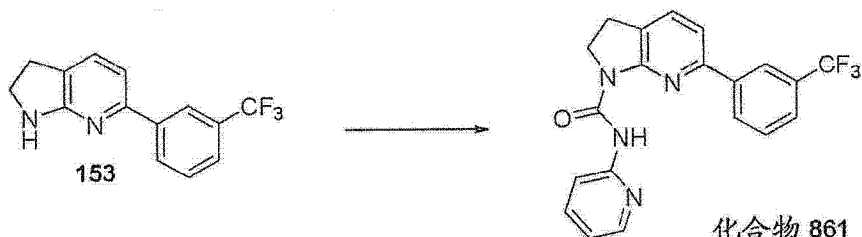
备各种 6-芳基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶衍生物。

[0855] 步骤 4. 6-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的合成
[0856]



[0857] 向搅拌下的 6-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (152; 3.62g, 13.84mmol) 的 THF (30mL) 溶液中加入甲硼烷 (13.84mL, 10M 的 Me_2S 溶液, 138.4mmol)。16 小时后, 除去溶剂, 并将残余物通过硅胶柱色谱法 (用 10/1 石油醚/乙酸乙酯洗脱) 纯化, 得到 6-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 为黄色固体 (153; 886mg, 产率 24%)。MS (ESI) 计算值: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2$: 264.25。

[0858] 步骤 5. N-(吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酰胺 (化合物 861) 的合成
[0859]



[0860] 方法 A: 向 2-氨基吡啶 (54mg, 0.19mmol) 在 3mL 无水 THF 中的混合物中以一批加入三乙胺 (0.5mL), 随后加入三光气 (68mg, 0.23mmol)。将上述混合物在室温下搅拌 3 小时, 并将 6-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (153; 50mg, 0.19mmol) 加入到该反应混合物中, 并于 60°C 再搅拌 18 小时。将水加入到该反应混合物中, 并将含水部分用二氯甲烷 (3×15mL) 萃取。将合并的有机物用 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物通过制备型 TLC 纯化, 得到 4-甲基-N-(吡啶-2-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酰胺 (化合物 861), 为白色固体。MS (ESI) 计算值: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$: 412.15; 实测值: 413[M+H]。

[0861] 6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶-2-胺 (160) 的制备

[0862] 步骤 1. 6-甲苯磺酰基-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 (155) 的合成
[0863]



[0864] 在室温下, 向 KOH (33.2g, 0.59mol) 和对-甲苯磺酰胺 (37.9g, 0.22mol) 的 600ml 乙醇溶液中加入 3-溴-2,2-双(溴甲基)丙-1-醇 (154; 60.1g, 0.19mol), 并将该反应混合物加热回流 90 小时。蒸发除去溶剂, 加入 500ml 1M KOH, 将该白色悬浮液在室温下再搅拌 2 小时。将该混合物过滤, 将白色的滤饼用水洗涤, 直至洗涤的水为中性为止。将滤饼高

真空下干燥,得到 6- 甲苯磺酰基 -2- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.3] 庚烷 (155 ;30.55g 的产物,其含有 10mol% 的甲苯磺酰胺 (tosylamide),为白色固体)。计算纯的 6- 甲苯磺酰基 -2- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.3] 庚烷的总产率为 (155 ;27.4g,58%)。MS(ESI) 计算值 : $C_{12}H_{15}NO_3S$ 253.3。

[0865] 步骤 2. 2- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.3] 庚烷草酸盐 (156) 的合成

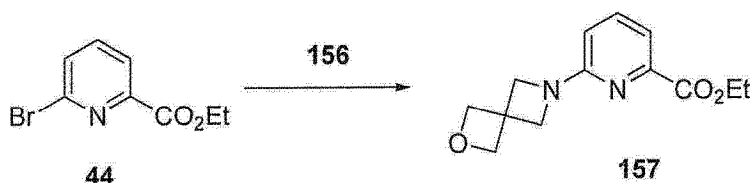
[0866]



[0867] 将 6- 甲苯磺酰基 -2- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.3] 庚烷 (155 ;7.30g,28.8mol) 和镁 (4.9g,0.2mol) 在甲醇 (500ml) 中超声处理 1 小时。在旋转式蒸发器中除去灰色反应混合物中的几乎所有的溶剂,得到粘稠的灰色残余物。加入乙醚 (500ml) 和硫酸钠 (15.0g),并将生成的淡灰色混合物剧烈搅拌 30 分钟,随后过滤。将滤液经无水硫酸钠干燥,并将溶于乙醇 (~1ml) 中的无水草酸 (1.3g,14.4mol) 加入到该有机相中。立即形成粘稠的白色沉淀。将其过滤出来,并真空干燥,得到 2- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.3] 庚烷草酸盐 (156 ;3.37g,81%),其为无定形的白色固体。MS(ESI) 计算值 : $C_{10}H_{20}N_2O_2-C_4O_8$ 376.28。

[0868] 步骤 3. 6-(2- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.3] 庚 -6- 基) 吡啶 -2- 甲酸乙酯 (157) 的合成

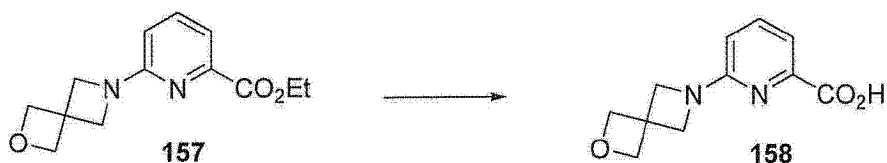
[0869]



[0870] 将 2- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.3] 庚烷草酸盐 (156 ;20g,0.23mol)、6- 溴吡啶 -2- 甲酸乙酯 (44 ;56.9g,0.25mol) 和 K_2CO_3 (62g,0.454mol) 溶于 DMSO (100ml) 中。将该悬浮液加热至 140℃。冷却至室温后,将该反应倒入到水中,并用二氯甲烷萃取。将有机层蒸发至干,并将产物经硅胶柱纯化,得到 6-(2- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.3] 庚 -6- 基) 吡啶 -2- 甲酸乙酯 (157 ;7.2g,30%)。MS(ESI) 计算值 : $C_{13}H_{16}N_2O_3$ 248.1。

[0871] 步骤 4. 6-(2- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.3] 庚 -6- 基) 吡啶 -2- 甲酸 (158) 的合成

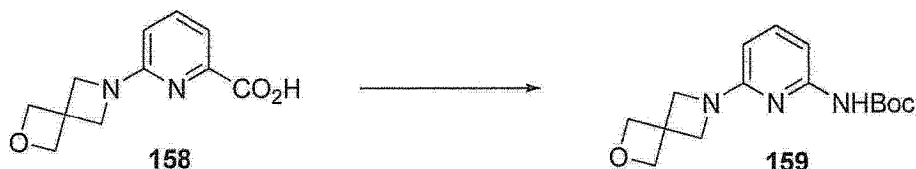
[0872]



[0873] 将 6-(2- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.3] 庚 -6- 基) 吡啶 -2- 甲酸乙酯 (157 ;7.2g,0.03mol) 溶于二噁烷 (50ml) 中,并加入 NaOH (2.3g,0.06mol) 的水 (50ml) 溶液。将该悬浮液于 50℃ 搅拌约 2 小时。除去溶剂,加入水 (50ml)。将 pH 调节至 5,得到 6-(2- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.3] 庚 -6- 基) 吡啶 -2- 甲酸 (158 ;4.5g,70%)。MS(ESI) 计算值 : $C_{11}H_{12}N_2O_3$ 220.1 ;实测值 :221.2[M+H]。

[0874] 步骤 5. (6-(2- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.3] 庚 -6- 基) 吡啶 -2- 基) 氨基甲酸叔丁酯 (159) 的合成

[0875]



[0876] 向 6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶-2-甲酸 (158 ;4.4g, 0.02mol) 的 t-BuOH(50ml) 溶液中加入 Et₃N(2.4g, 0.02mol) 和叠氮磷酸二苯酯 (DPPA) (6.6g, 0.024mol)。将该混合物回流过夜。冷却至室温后,蒸发溶剂,并将粗产物通过柱色谱法纯化,得到 6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (159 ;4g, 70%)。MS (ESI) 计算值 :C₁₅H₂₁N₃O₃291.35。

[0877] 步骤 6.6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶-2-胺 (160) 的合成

[0878]



[0879] 向 6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (159 ; 4.4g, 0.015mol) 的 CH₂Cl₂ (50ml) 溶液中加入 CF₃COOH(20ml)。将该混合物在室温下搅拌约 4 小时。除去溶剂,加入 CH₃CN(50ml)。将 pH 调节至 7。将挥发物蒸发后,通过硅胶柱色谱法纯化得到 6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶-2-胺 (160 ;2.05g, 70%)。MS (ESI) 计算值 :C₁₀H₁₃N₃O 191.1 ;实测值 :192.2 [M+H]。

[0880] 实施例 40 生物学活性

[0881] 使用基于质谱的测定法来鉴定 SIRT1 活性的调节剂。该基于质谱的测定法利用如下的具有 20 个氨基酸残基的肽 :Ac-EE-K(生物素)-GQSTSSHSK(Ac) NleSTEG-K(5TMR)-EE-NH₂(SEQ ID NO :1), 其中 K(Ac) 为乙酰化的赖氨酸残基, Nle 为正亮氨酸。该肽在 C 端以荧光基团 (fluorophore) 5TMR (激发 540nm/ 发射 580nm) 标记。该肽底物的序列是以具有数处修饰的 p53 为基础的。此外,用正亮氨酸代替天然存在于该序列中的甲硫氨酸残基,因为甲硫氨酸在合成及纯化期间,可能容易被氧化。

[0882] 质谱测定法如下进行 :将 0.5 μM 肽底物和 120 μM β NAD⁺ 与 10nMSIRT1 在 25°C 在反应缓冲液 (50mM Tris- 乙酸盐 pH 8, 137mM NaCl, 2.7mMKCl, 1mM MgCl₂, 5mM DTT, 0.05% BSA) 中培养 25 分钟。可以将测试化合物加入上述的反应混合物中。将 SirT1 基因克隆到含有 T7 启动子的载体中,并将其转化到 BL21 (DE3) 中。经与 SIRT1 培养 25 分钟后,加入 10 μL 的 10% 甲酸以停止反应。将反应混合物密封并冷冻用于后续的质谱分析。测定底物肽的质量能够精确地确定与脱乙酰化的肽 (产物) 相比的乙酰化 (即起始物料) 程度。

[0883] 抑制沉默调节蛋白活性的对照实验如下进行 :在反应开始时加入 1 μL 的 500mM 烟酰胺作为阴性对照 (例如允许测定的最大沉默调节蛋白的抑制)。活化沉默调节蛋白活性的对照实验如下进行 :使用 10nM 的沉默调节蛋白,用 1 μL 的 DMSO 代替化合物,在测定法的线性范围内确定底物在给定时间点的脱乙酰化的量。该时间点与用于测试化合物的时间点相同,并且在线性范围内,端点表示速率改变。

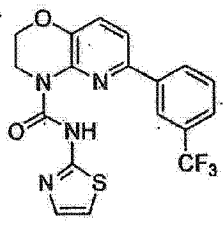
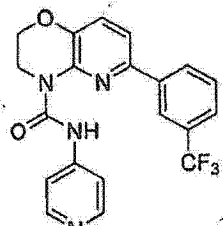
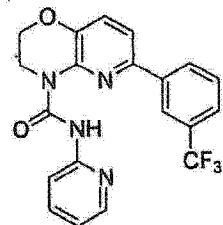
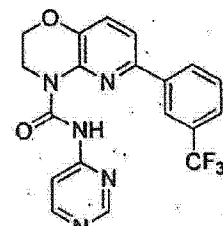
[0884] 对于上述测定, SIRT1 蛋白按照如下方法进行表达并纯化。将 SirT1 基因克隆到含

T7 启动子的载体中,并将其转化到 BL21 (DE3) 中。该蛋白质用 1mM IPTG 于 18°C 下诱导过夜进行表达,且表达的蛋白质为 N-端 His-tag 融合蛋白质,并于 30000×g 下收获。用溶菌酶将细胞裂解在裂解缓冲液 (50mM Tris-HCl, 2mM Tris[2-羧乙基]膦 (TCEP), 10 μM ZnCl₂, 200mM NaCl) 中,并进一步以超声波处理 10 分钟以完全裂解。将所述蛋白质通过 Ni-NTA 柱 (Amersham) 纯化,并收集含有纯蛋白质的各级分,浓缩并经过分级柱 (Sephadex S200 26/60 球状)。收集含有可溶性蛋白质的峰,并通过离子交换柱 (MonoQ) 进行纯化。通过梯度溶液洗脱 (200mM-500mM NaCl) 得到纯蛋白质。将此蛋白质浓缩,并用透析缓冲液 (20mM Tris-HCl, 2mM TCEP) 透析过夜。将蛋白质等分并在 -80°C 冷冻直到进一步使用。

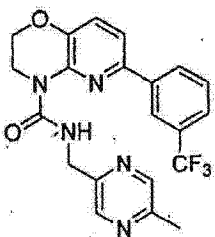
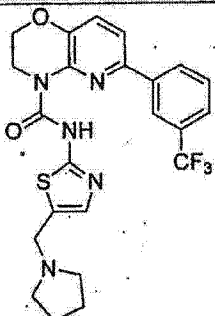
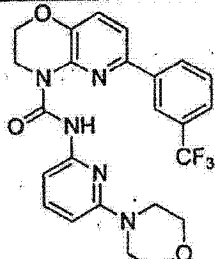
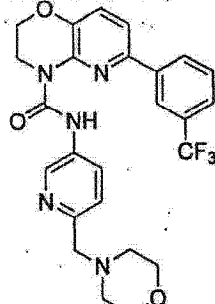
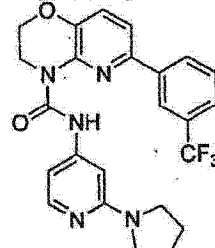
[0885] 式 (I) 的活化化合物的 EC_{1.5} 值由 A (EC_{1.5} < 1.0 μM)、B (EC_{1.5} 1-25 μM)、C (EC_{1.5} > 25 μM) 表示。活化最大百分比倍数 (percent maximum fold activation) 由 A (活化倍数 > 200%) 或 B (活化倍数 ≤ 200%) 表示。式 (I) 的活化化合物的 IC₅₀ 值由 A (IC₅₀ < 20 μM) 或 B (IC₅₀ ≥ 20 μM) 表示。“NT”表示没有测试;“ND”表示无法确定。(*注意:括号中的编号指的是在美国临时申请号 61/256,269 中的化合物编号,本申请要求该临时申请的优先权)。

[0886] 表 1. 式 (I) 化合物

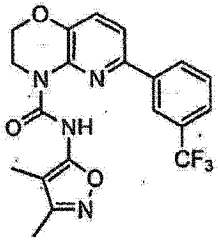
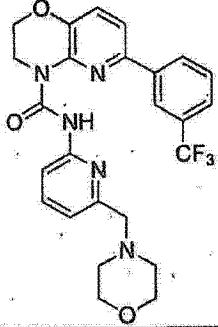
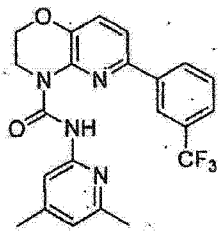
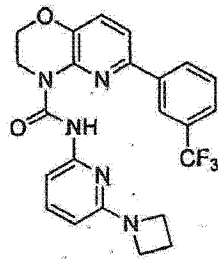
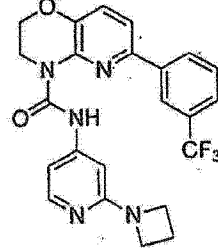
[0887]

化合物编号*	[M+H] ⁺	结构	EC1.5 μM	%活化倍数	TNF IC50 μM
500 (405)	407		A	A	NT
501 (402)	401		A	A	A
502 (403)	401		A	A	B
503 (404)	402		A	A	B

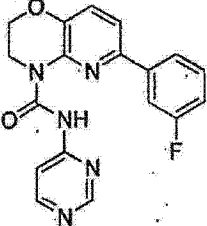
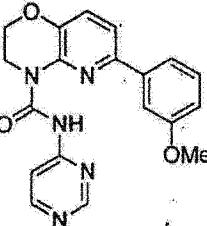
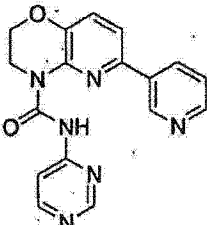
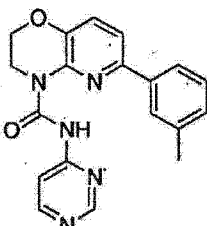
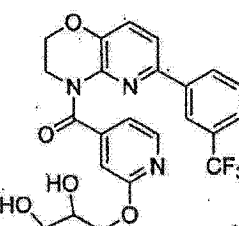
[0888]

504 (407)	430		C	B	NT
505 (414)	491		C	B	NT
506 (413)	486		A	A	B
507 (415)	500		A	A	NT
508 (411)	470		A	A	B

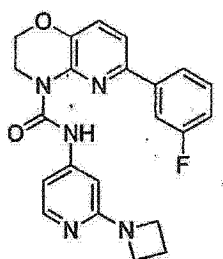
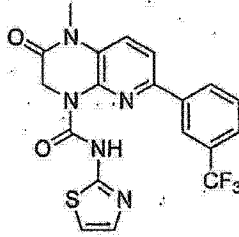
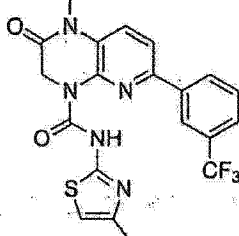
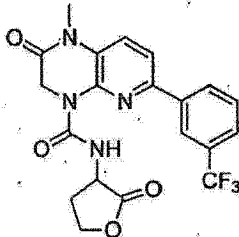
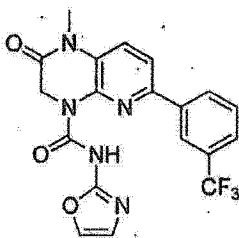
[0889]

509 (406)	419		B	A	NT
510 (416)	500		A	A	B
511 (408)	429		A	A	B
512 (409)	456		B	A	NT
513 (410)	456		A	A	B

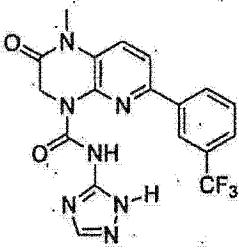
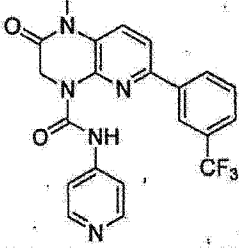
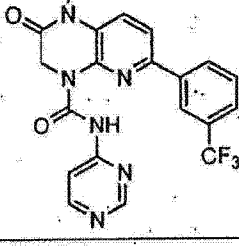
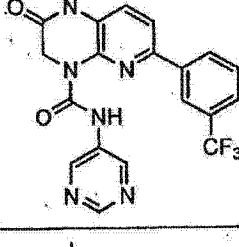
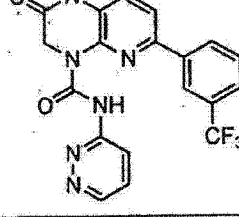
[0890]

514 (417)	352		A	A	NT
515 (419)	364		B	A	NT
516 (420)	335		C	B	NT
517 (421)	348		A	A	NT
518 (412)	476		B	B	NT

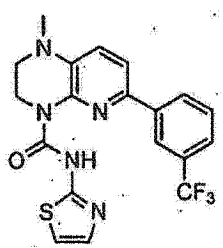
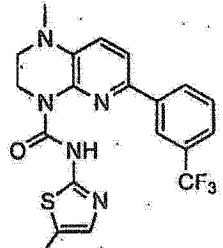
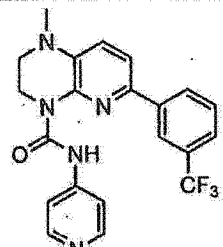
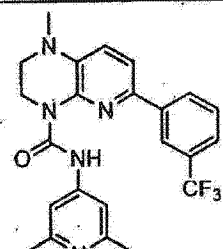
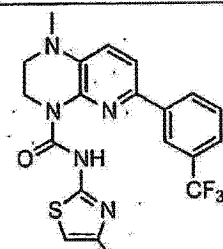
[0891]

519 (418)	406		A	A	A
520 (422)	434		B	B	NT
521 (423)	448		B	B	NT
522 (424)	435		C	B	NT
523 (425)	418		C	B	NT

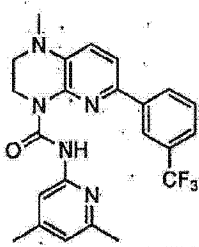
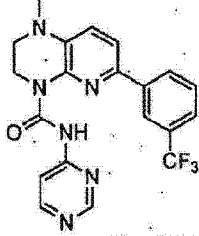
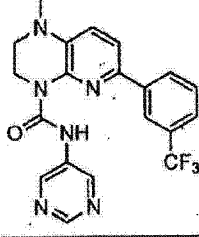
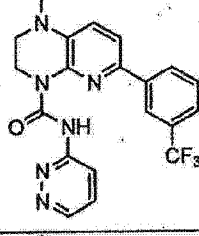
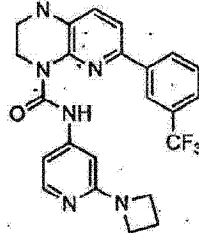
[0892]

524 (426)	418		C	B	NT
525 (427)	428		B	A	NT
526 (428)	429		B	A	NT
527 (429)	429		B	B	NT
528 (430)	429		C	B	NT

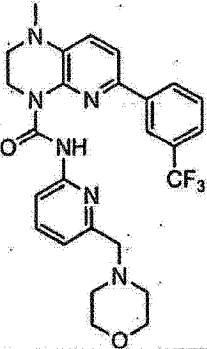
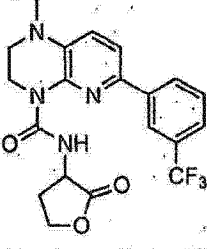
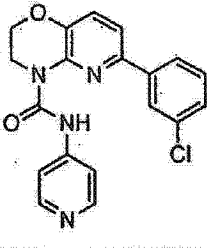
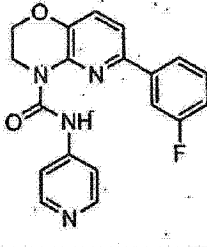
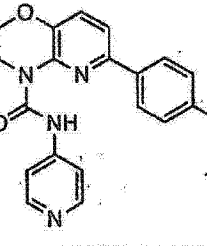
[0893]

529 (431)	420		A	A	NT
530 (432)	434		B	B	NT
531 (433)	414		A	A	A
532 (434)	442		B	B	B
533 (435)	434		A	A	B

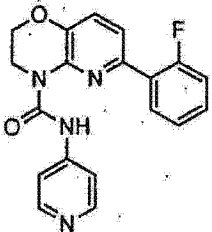
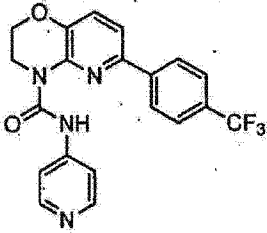
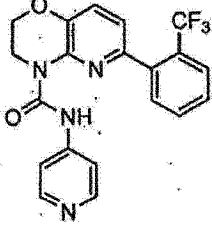
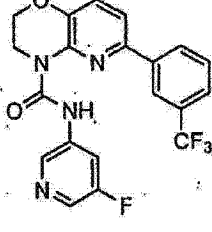
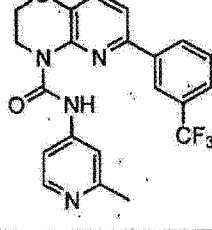
[0894]

534 (436)	442		A	B	B
535 (437)	415		A	A	B
536 (438)	415		A	A	NT
537 (439)	415		A	A	B
538 (440)	469		A	A	A

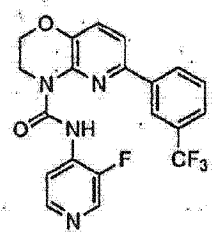
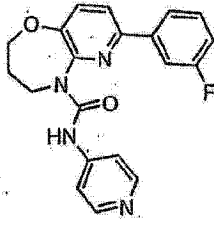
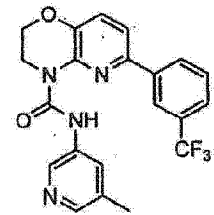
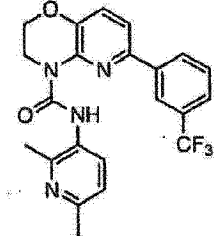
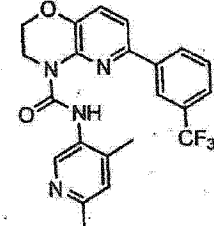
[0895]

539 (441)	514		A	A	A
540 (442)	421		C	B	NT
541 (460)	368		A	A	NT
542 (461)	351		B	A	NT
543 (462)	351		ND	ND	NT

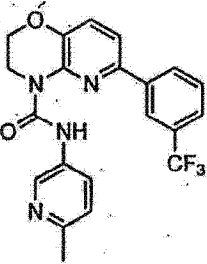
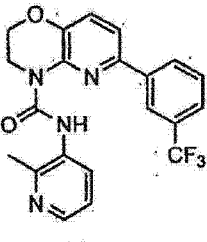
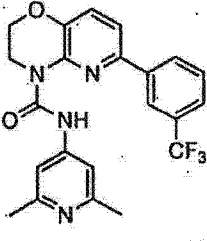
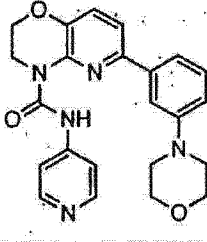
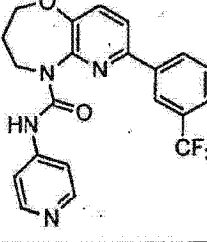
[0896]

544 (463)	351		B	A	NT
545 (464)	401		ND	ND	NT
546 (465)	401		B	A	NT
547 (467)	419		A	A	NT
548 (473)	415		A	A	B

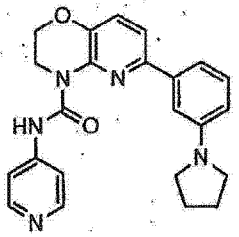
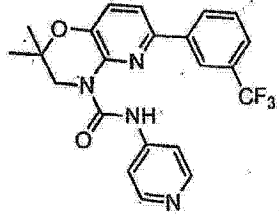
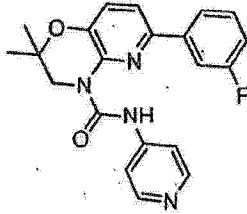
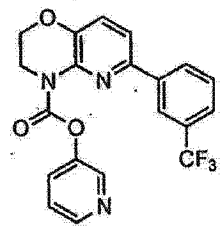
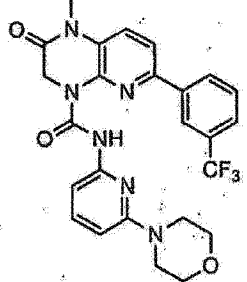
[0897]

549 (475)	419		A	A	B
550 (489)	365		B	A	NT
551 (466)	415		A	A	B
552 (468)	429		B	A	NT
553 (469)	429		B	B	NT

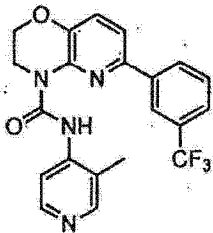
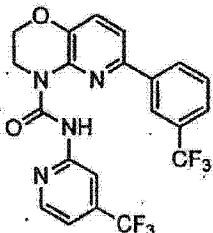
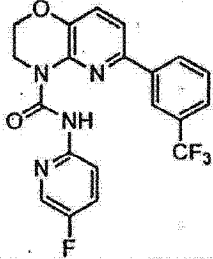
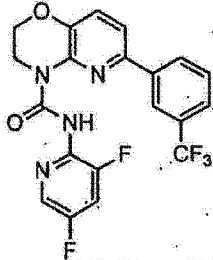
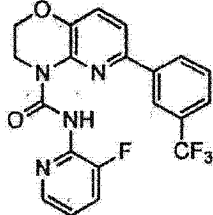
[0898]

554 (470)	415		A	A	NT
555 (472)	415		B	B	NT
556 (474)	429		A	A	A
557 (485)	418		A	A	B
558 (488)	415		B	A	NT

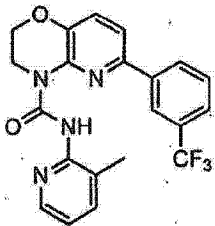
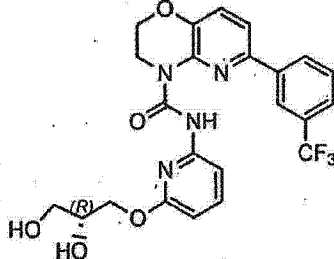
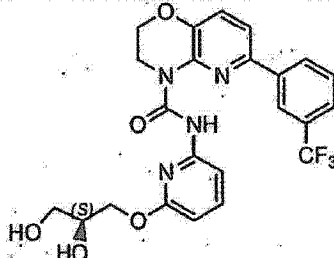
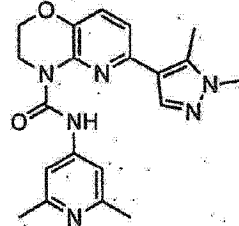
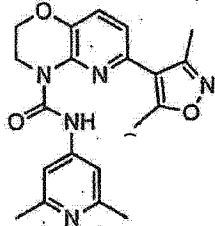
[0899]

559 (484)	402		A	A	A
560 (486)	429		A	A	B
561 (487)	379		B	A	NT
562 (492)	402		C	B	NT
563 (458)	513		A	A	C

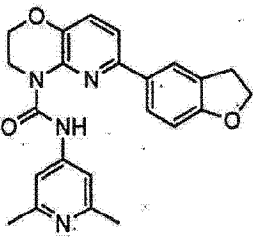
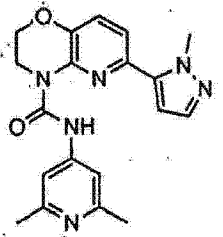
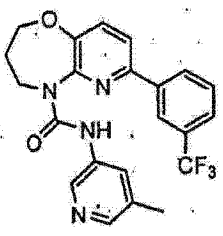
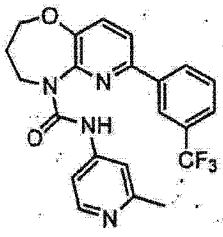
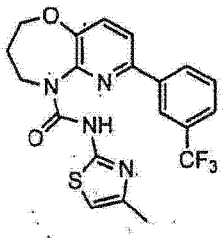
[0900]

564 (476)	415		B	B	NT
565 (477)	469		B	B	NT
566 (478)	419		A	A	B
567 (479)	437		B	A	NT
568 (480)	419		B	A	NT

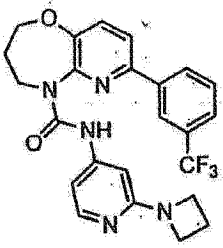
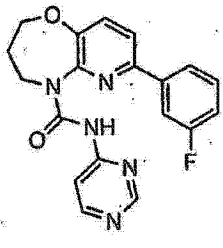
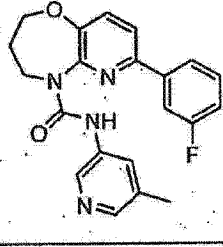
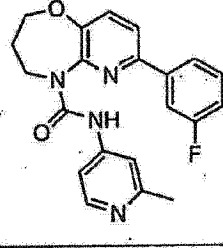
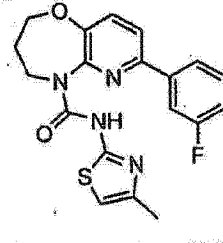
[0901]

569 (481)	415		C	B	NT
570 (482)	491		A	A	A
571 (483)	491		A	A	A
572	379		B	A	NT
573	380		B	A	NT

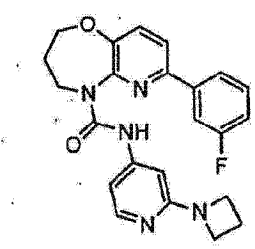
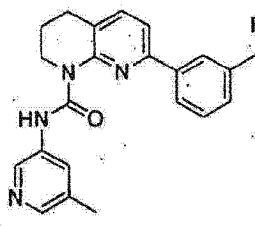
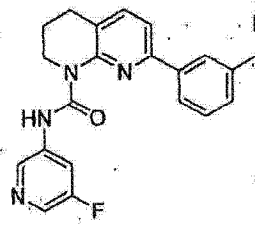
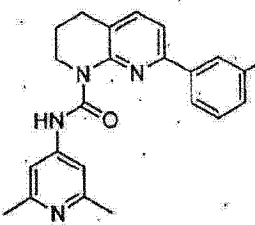
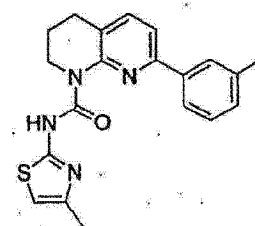
[0902]

574	403		A	A	B
575	365		B	A	NT
576	429		B	A	NT
577	429		B	A	NT
578	435		A	A	B

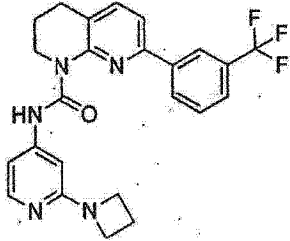
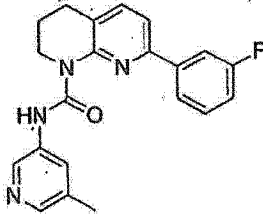
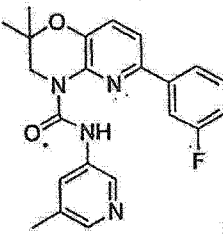
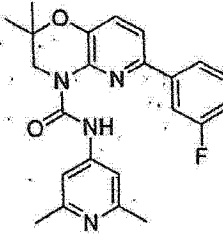
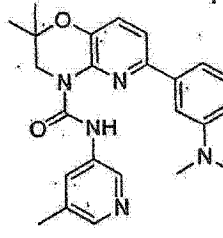
[0903]

579	470		A	A	NT
580	366		B	A	NT
581	379		B	A	NT
582	379		B	A	NT
583	385		B	A	NT

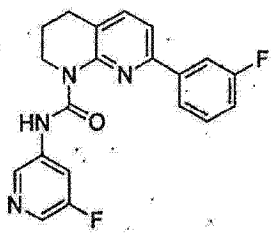
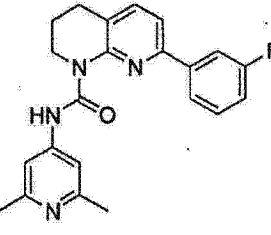
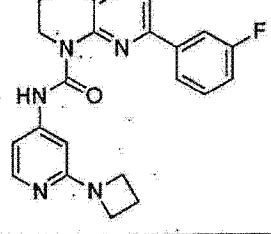
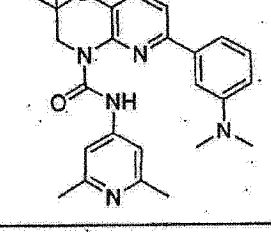
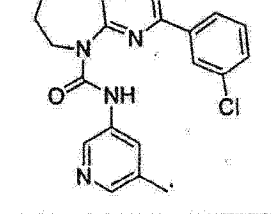
[0904]

584	420		B	A	NT
585	413		A	A	A
586	417		A	A	A
587	427		A	A	A
588	419		A	A	B

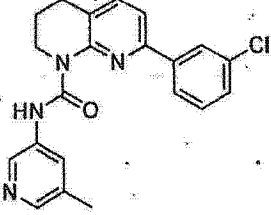
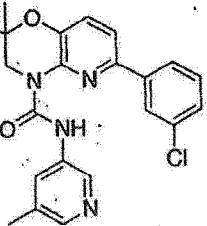
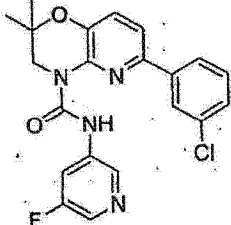
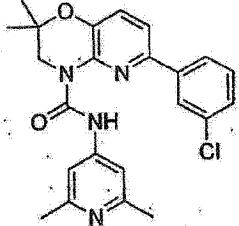
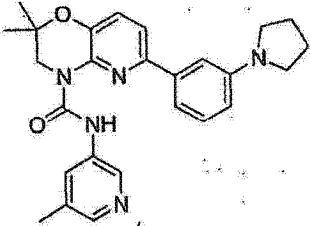
[0905]

589	454		A	A	A
590	363		A	A	A
591	393		A	A	A
592	407		A	A	B
593	419		A	A	B

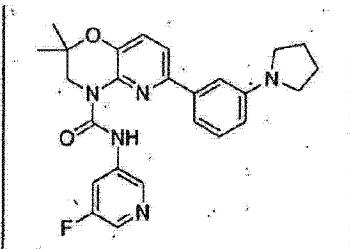
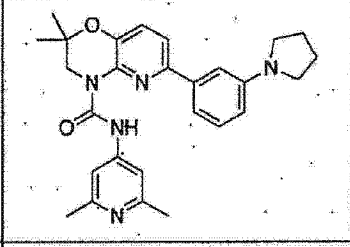
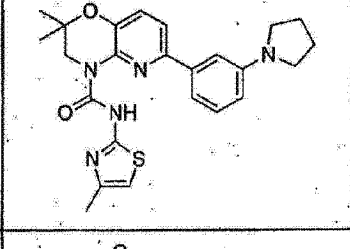
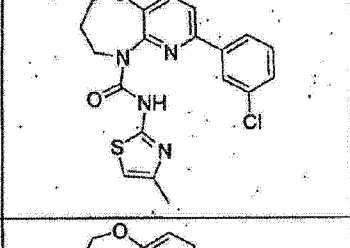
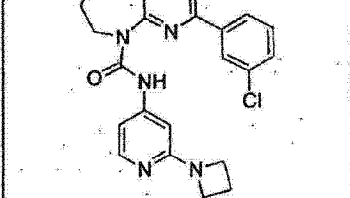
[0906]

594	367		A	a	B
595	377		A	A	A
596	404		A	A	A
597	433		A	A	A
598	396		A	A	A

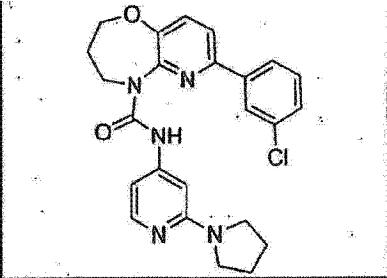
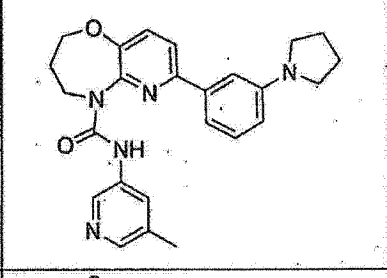
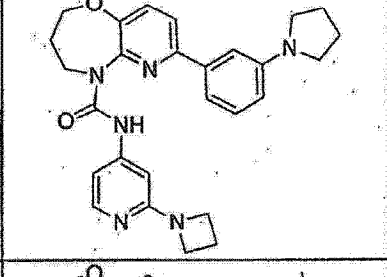
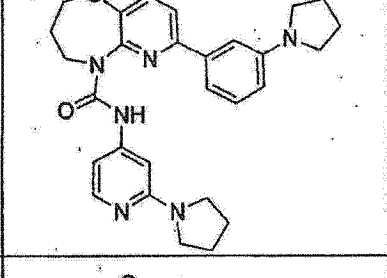
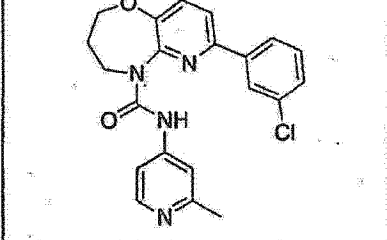
[0907]

599	380		A	A	B
600	410		A	A	A
601	414		A	A	NT
602	424		A	A	B
603	445		A	A	B

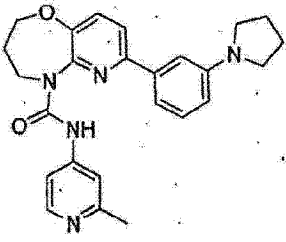
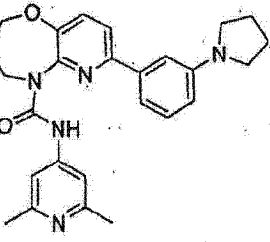
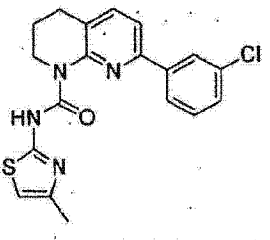
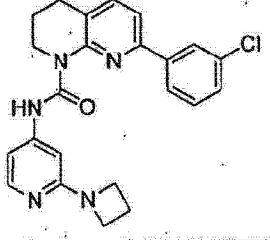
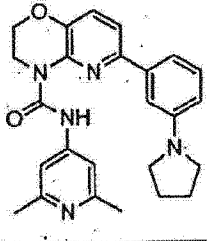
[0908]

604	449		A	A	B
605	459		A	A	B
606	451		A	B	B
607	402		A	A	B
608	437		A	A	A

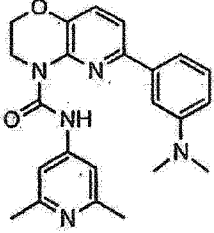
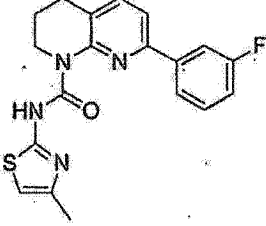
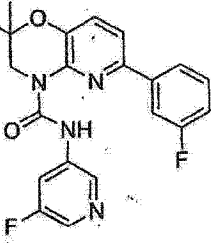
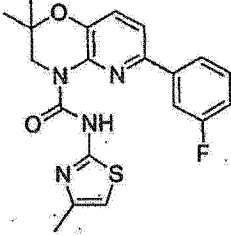
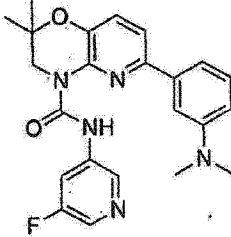
[0909]

609	451		A	A	A
610	431		B	A	NT
611	472		A	A	A
612	486		A	A	A
613	396		A	A	A

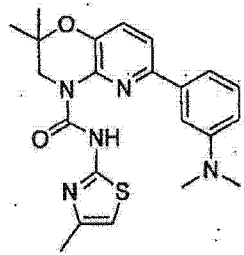
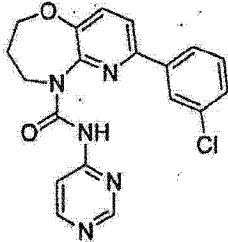
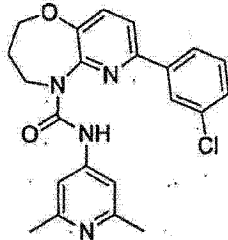
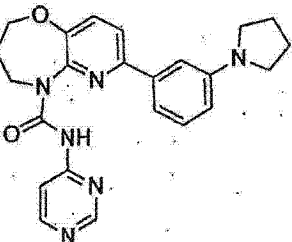
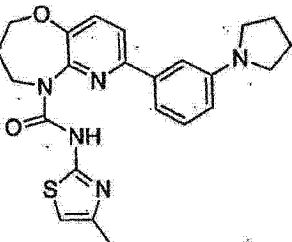
[0910]

614	431		A	A	B
615	445		A	A	A
616	386		A	A	B
617	421		A	A	A
618	431		A	A	B

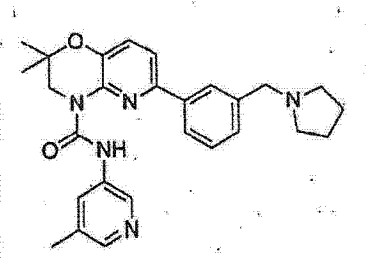
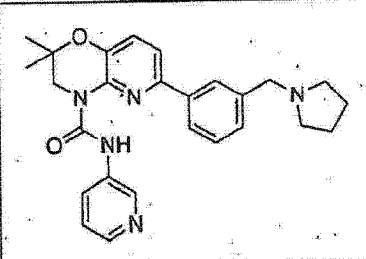
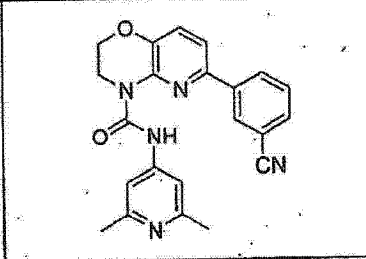
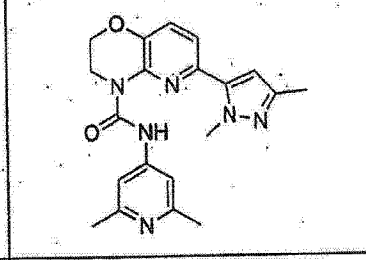
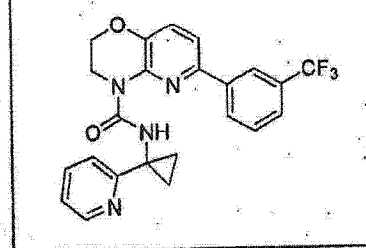
[0911]

619	404		A	A	A
620	369		A	A	A
621	397		B	A	NT
622	399		A	A	B
623	422		A	A	B

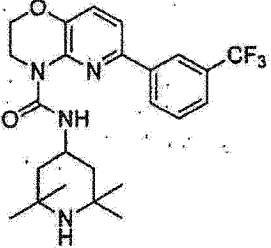
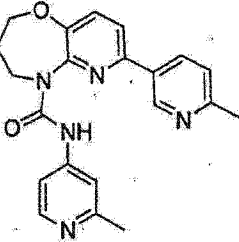
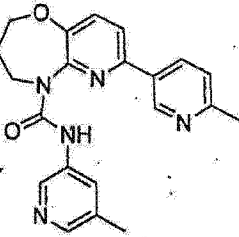
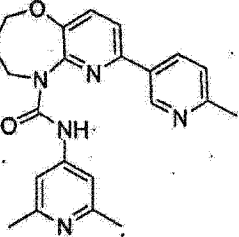
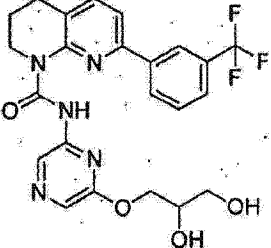
[0912]

624	425		A	A	A
625	383		A	A	NT
626	410		A	A	A
627	417		B	A	NT
628	437		B	B	NT

[0913]

629	459		B	A	NT
630	445		B	A	NT
631	386		A	A	B
632	379		B	A	NT
633	441		C	B	NT

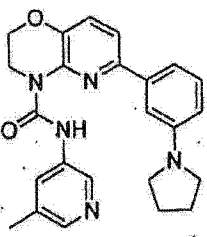
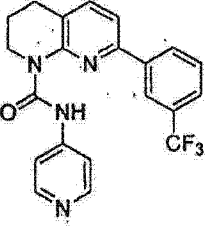
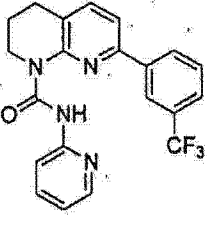
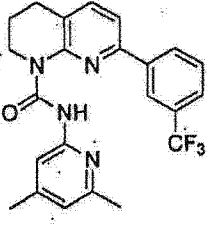
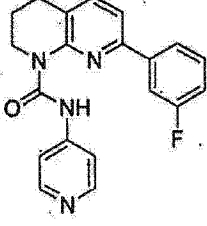
[0914]

634	464		C	B	NT
635	376		C	B	NT
636	376		C	B	NT
637	390		B	A	NT
638	490		A	A	A

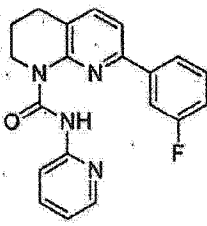
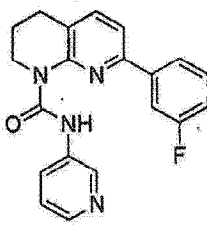
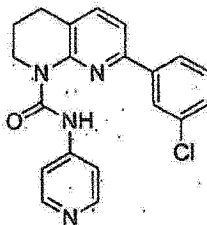
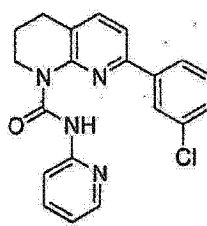
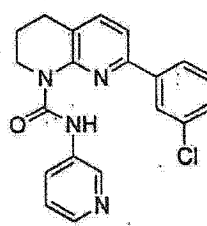
[0915]

639	490		A	A	A
640	504		B	A	NT
641	489		B	B	NT
642	473		C	B	NT
643	416		B	A	NT

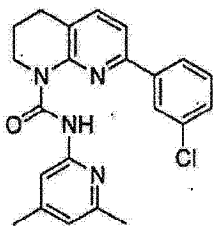
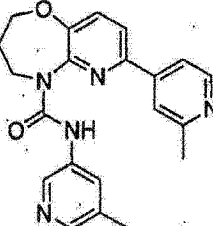
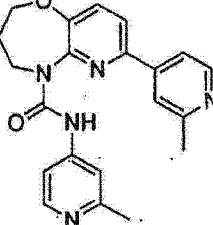
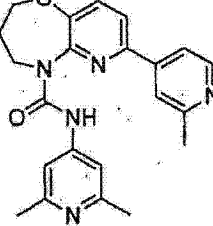
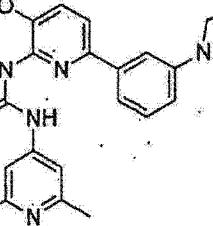
[0916]

644	416		A	A	A
645	399		A	A	A
646	399		A	A	A
647	427		A	A	B
648	349		A	A	NT

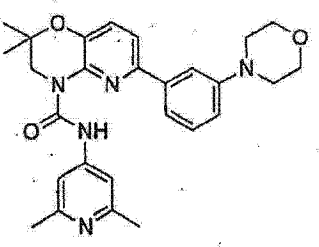
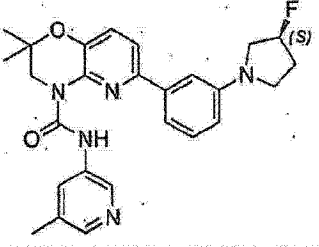
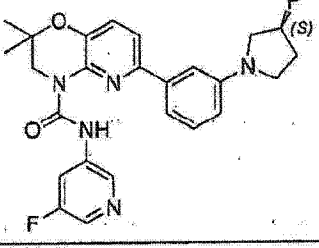
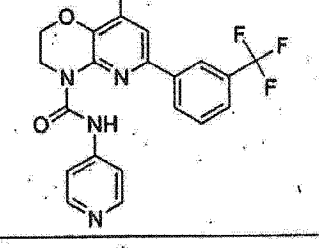
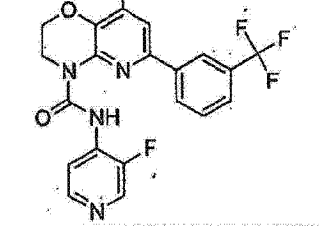
[0917]

649	349		A	A	NT
650	349		B	A	NT
651	366		A	A	NT
652	366		A	A	NT
653	366		A	A	B

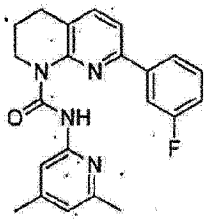
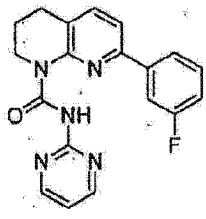
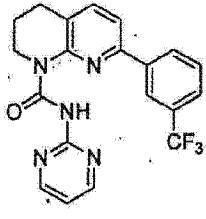
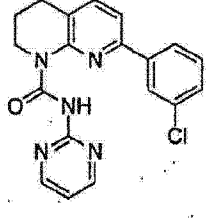
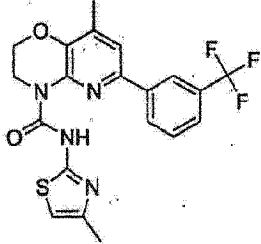
[0918]

654	394		A	A	B
655	376		B	B	NT
656	376		B	A	NT
657	390		B	A	NT
658	477		A	A	B

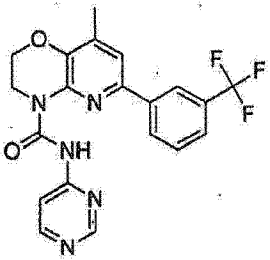
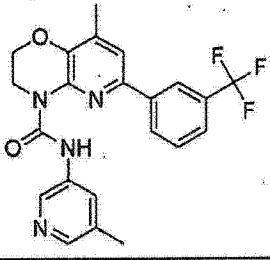
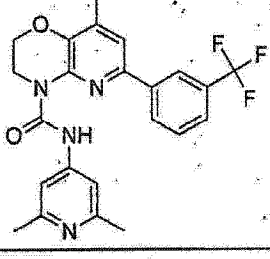
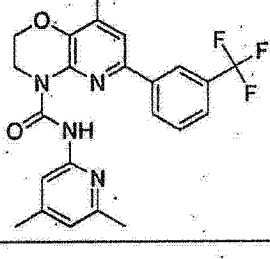
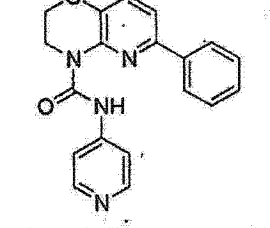
[0919]

659	475		A	A	A
660	463		A	A	B
661	466		A	A	B
662	415		A	A	A
663	433		A	A	B

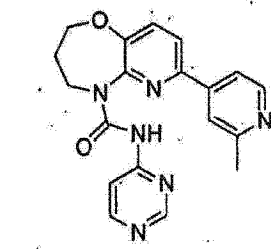
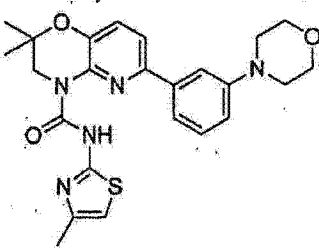
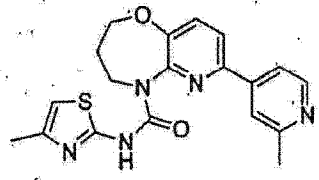
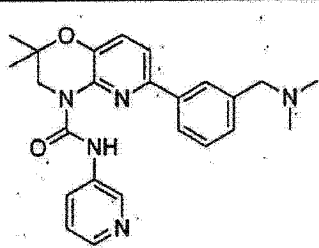
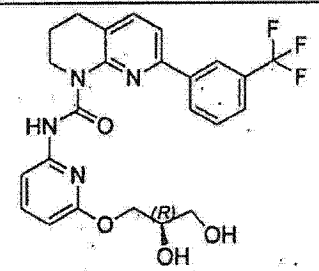
[0920]

664	377		A	A	B
665	350		B	A	NT
666	400		A	A	NT
667	367		B	A	NT
668	435		A	A	B

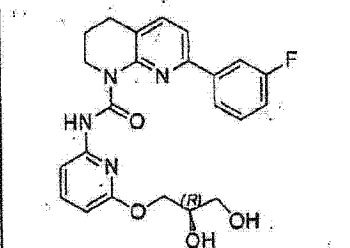
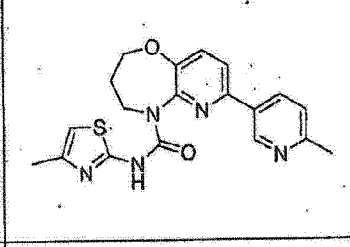
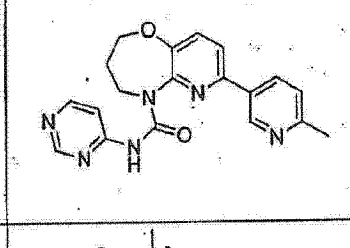
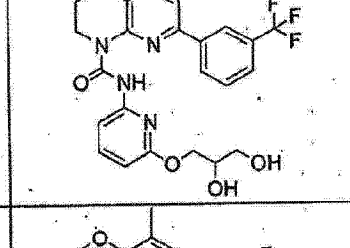
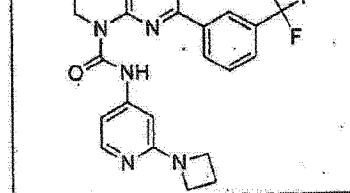
[0921]

669	416		A	A	B
670	429		A	A	B
671	443		A	A	A
672	443		A	B	B
673	333		A	A	NT

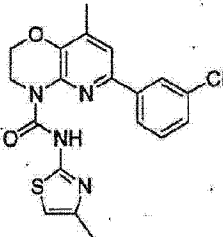
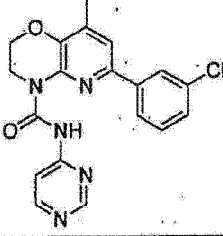
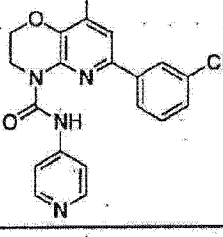
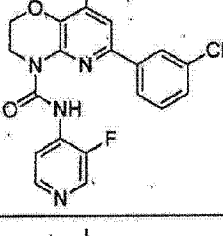
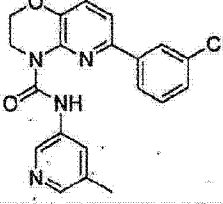
[0922]

674	363		B	A	NT
675	467		A	A	A
676	382		B	A	NT
677	419		B	A	NT
678	489		A	A	B

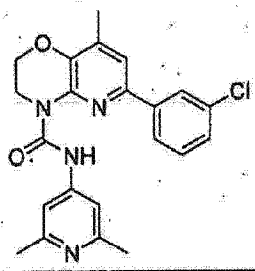
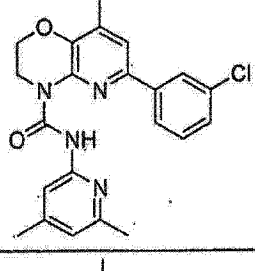
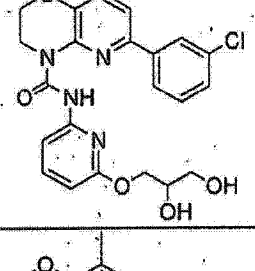
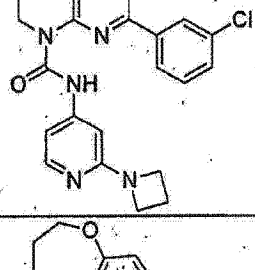
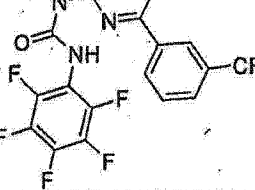
[0923]

679.	439		A	A	NT
680	382		B	A	NT
681	363		C	B	NT
682	505		A	A	A
683	470		A	A	B

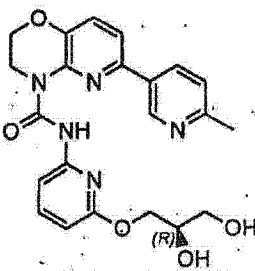
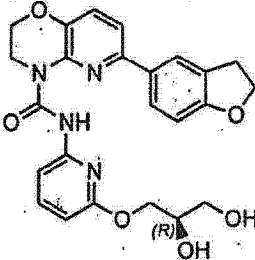
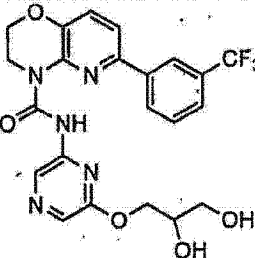
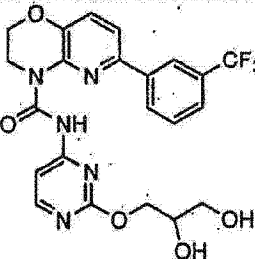
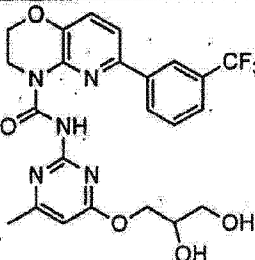
[0924]

684	402		A	A	B
685	383		A	A	NT
686	382		A	A	NT
687	400		A	A	NT
688	396		A	A	B

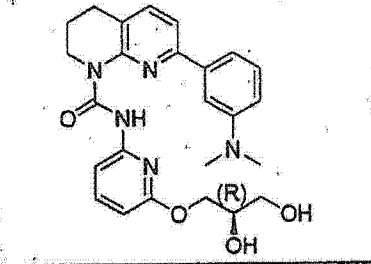
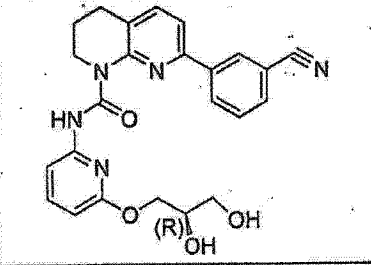
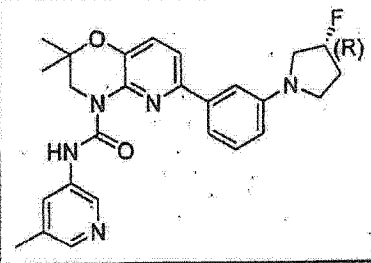
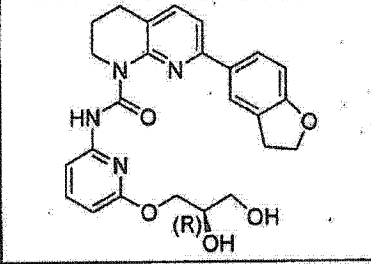
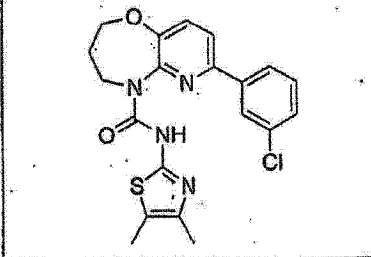
[0925]

689	410		A	A	B
690	410		A	A	B
691	472		A	A	A
692	437		A	A	B
693	504		C	B	NT

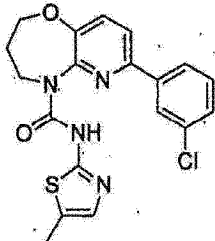
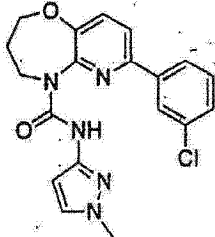
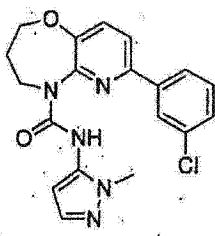
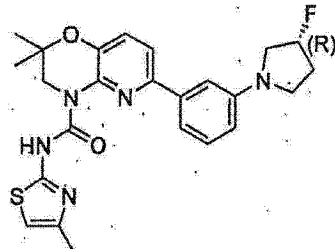
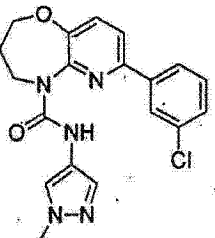
[0926]

694	438		B	A	NT
695	465		A	A	A
696	492		A	A	A
697	492		A	A	B
698	506		B	B	NT

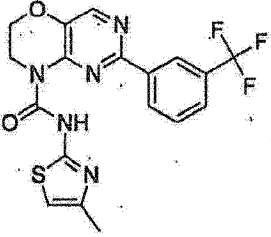
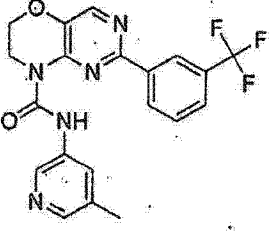
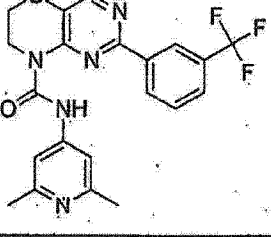
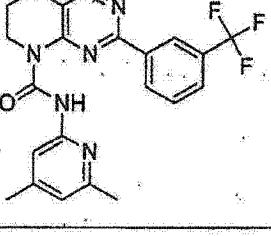
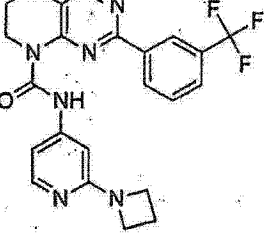
[0927]

699	465		A	A	A
700	446		A	A	A
701	463		A	A	A
702	463		A	A	NT
703	416		A	A	NT

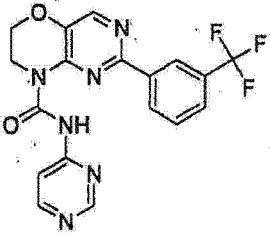
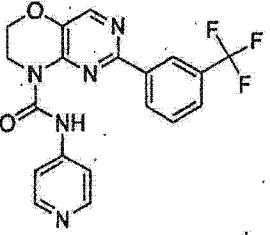
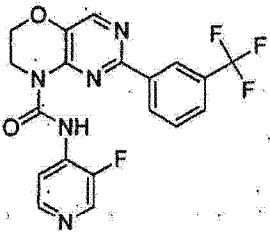
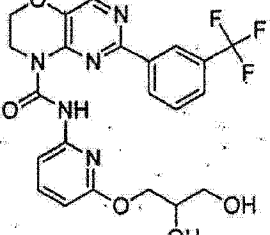
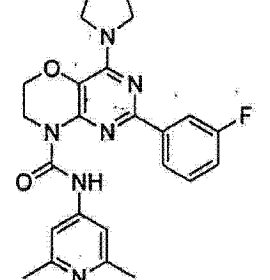
[0928]

704	402		B _c	B	NT
705	385		B	A	NT
706	385		C	B	NT
707	469		A	A	B
708	385		B	A	NT

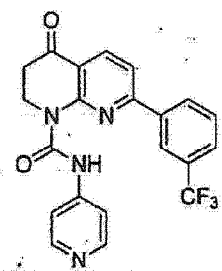
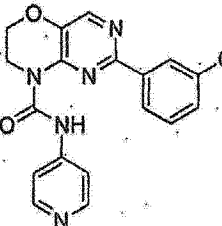
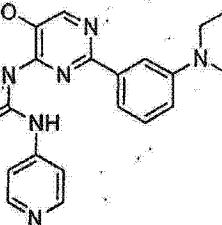
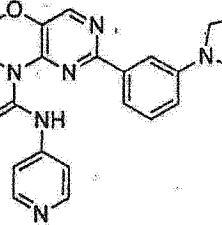
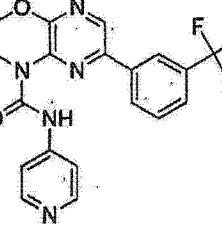
[0929]

709	422		C	B	NT
710	416		A	A	B
711	430		A	A	B
712	430		C	B	NT
713	457		A	A	B

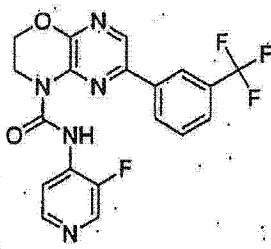
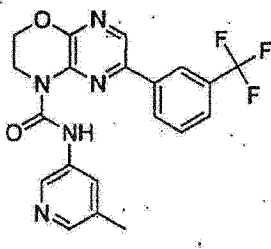
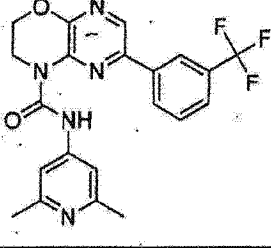
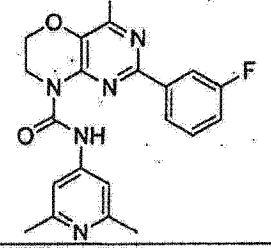
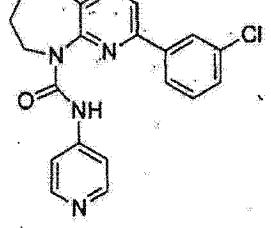
[0930]

714	403		B	B	NT
715	402		B	B	NT
716	420		B	A	NT
717	492		A	B	B
718	449		B	B	NT

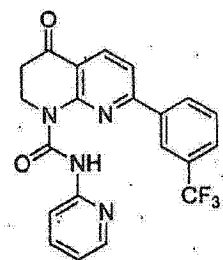
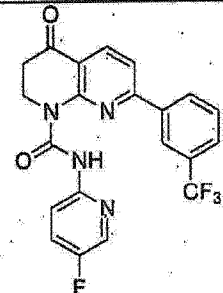
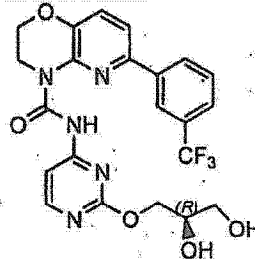
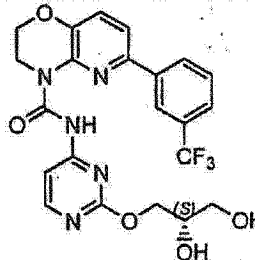
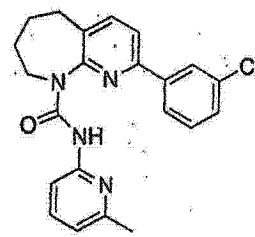
[0931]

719	413		B	A	NT
720	369		B	B	NT
721	419		B	A	NT
722	403		B	A	NT
723	402		B	B	NT

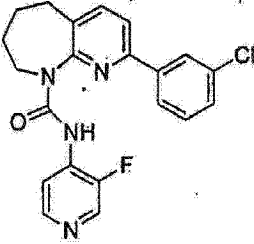
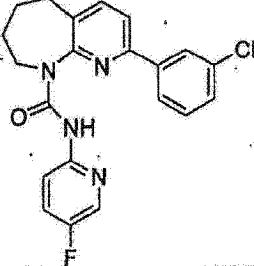
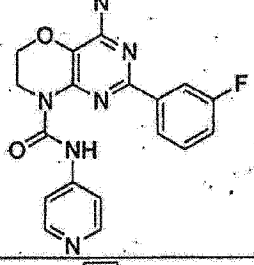
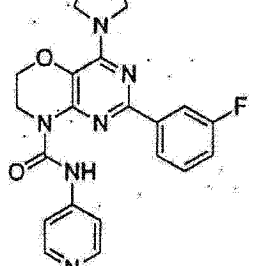
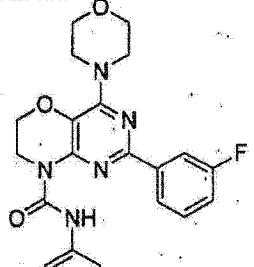
[0932]

724	420		B	A	NT
725	416		B	A	NT
726	430		A	A	NT
727	423		A	B	NT
728	380		B	A	NT

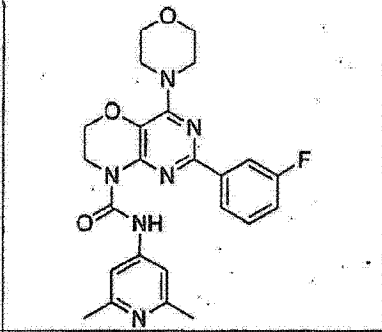
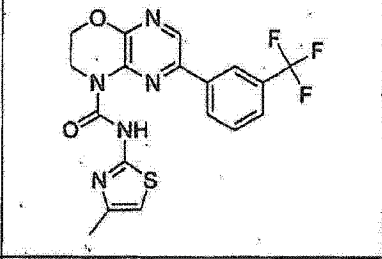
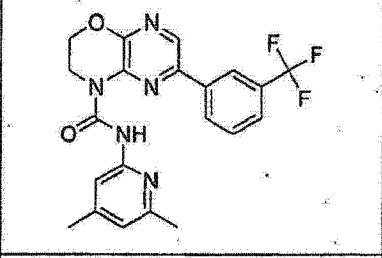
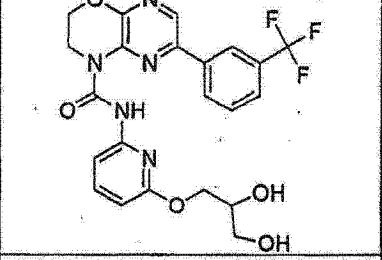
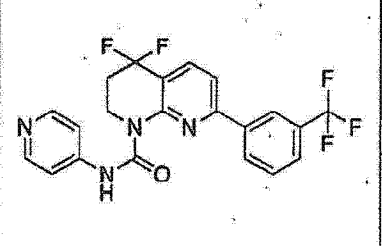
[0933]

729	413		B	A	NT
730	431		B	B	NT
731	492		C	B	NT
732	492		C	B	NT
733	394		C	B	NT

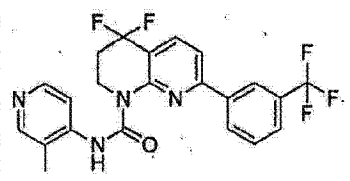
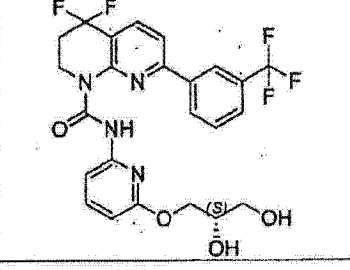
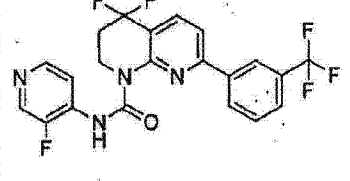
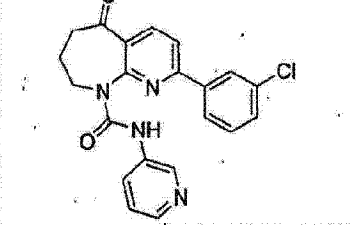
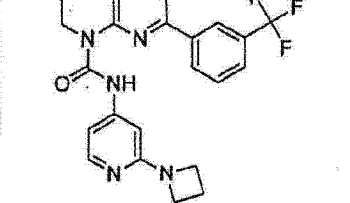
[0934]

734	398		B	A	NT
735	398		C	B	NT
736	395		C	B	NT
737	421		C	B	NT
738	437		C	B	NT

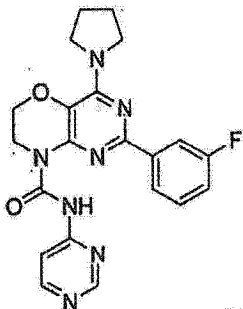
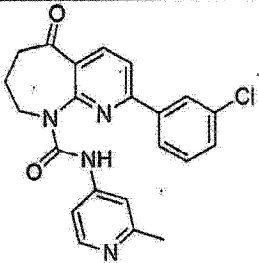
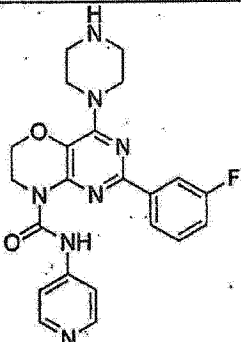
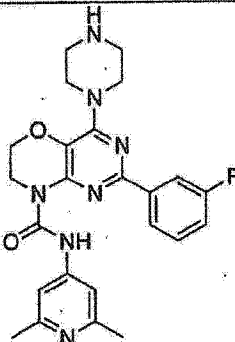
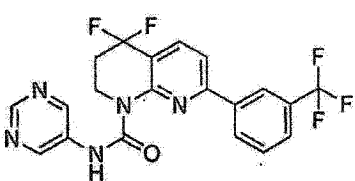
[0935]

739	465		B	B	NT
740	422		C	B	NT
741	430		B	A	NT
742	492		A	A	NT
743	435		B	A	NT

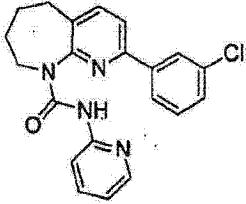
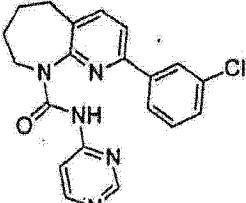
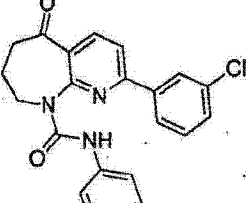
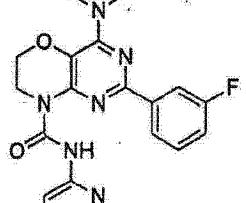
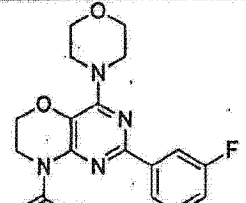
[0936]

744	449		C	B	NT
745	525		A	A	A
746	453		B	B	NT
747	394		B	A	NT
748	457		A	A	NT

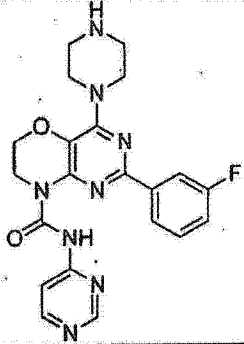
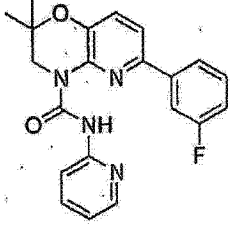
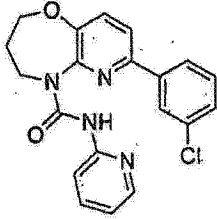
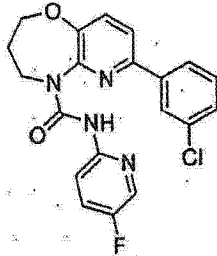
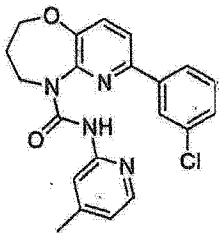
[0937]

749	422		NT	NT	NT
750	408		A	A	B
751	436		B	B	NT
752	465		B	A	NT
753	436		B	A	NT

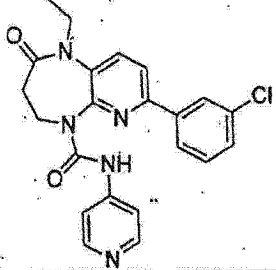
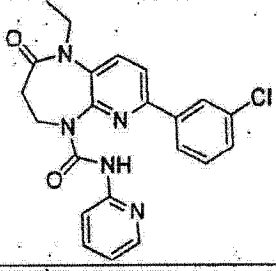
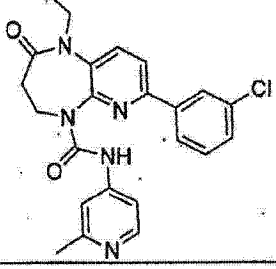
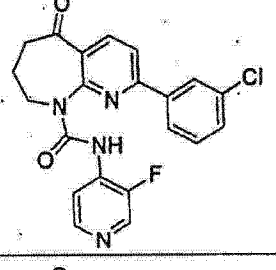
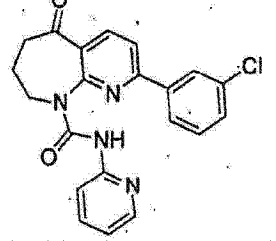
[0938]

754	380		B	B	NT
755	381		B	A	NT
756	394		B	A	NT
757	396		C	B	NT
758	438		C	B	NT

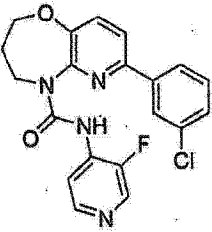
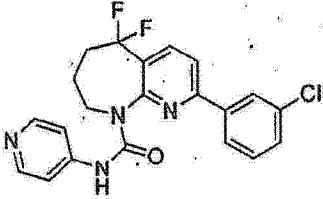
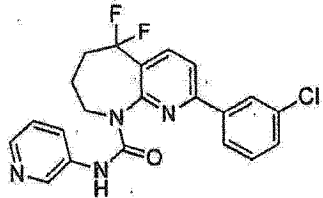
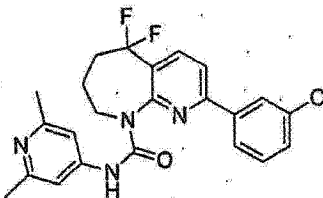
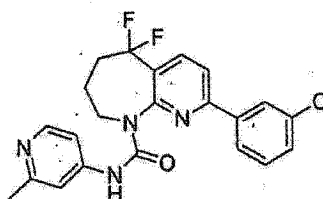
[0939]

759	437		B	A	NT
760	379		B	A	NT
761	382		B	A	NT
762	400		B	B	NT
763	396		B	A	NT

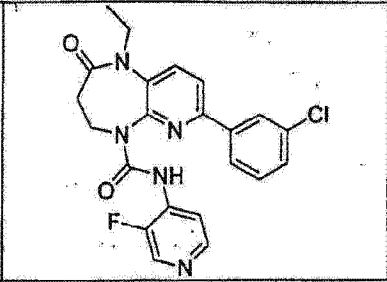
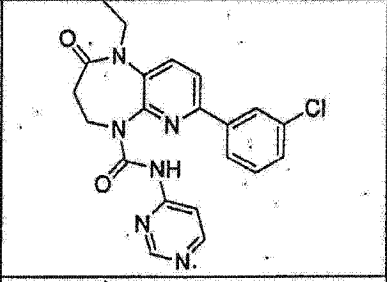
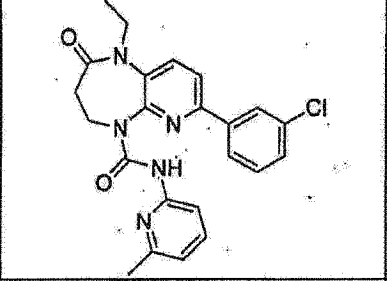
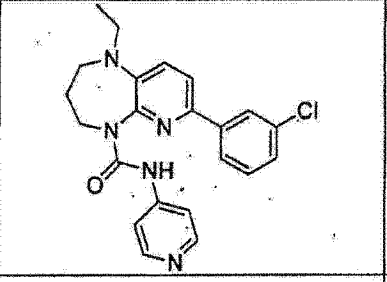
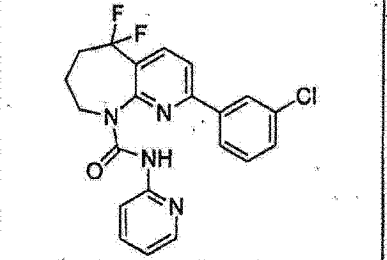
[0940]

764	423		NT	NT	NT
765	423		C	B	NT
766	437		NT	NT	NT
767	412		B	B	NT
768	394		A	A	NT

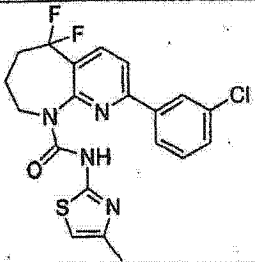
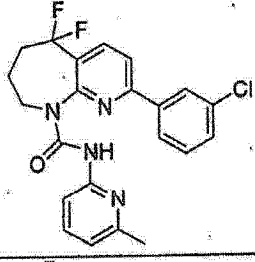
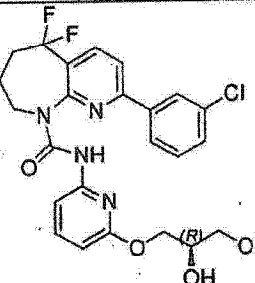
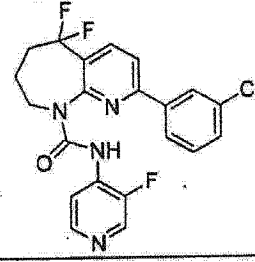
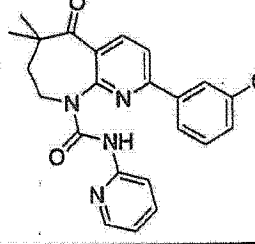
[0941]

769	400		B	A	NT
770	416		C	B	NT
771	416		C	B	NT
772	444		B	A	NT
773	430		B	A	NT

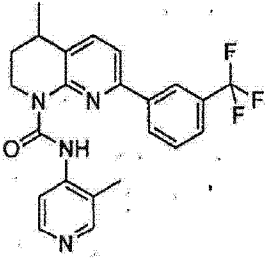
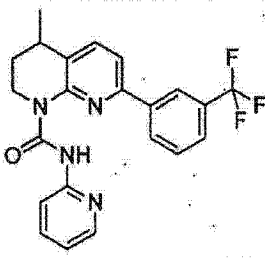
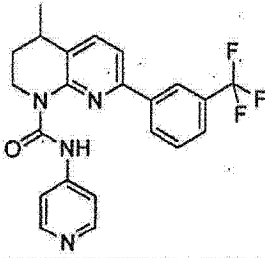
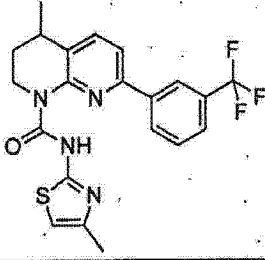
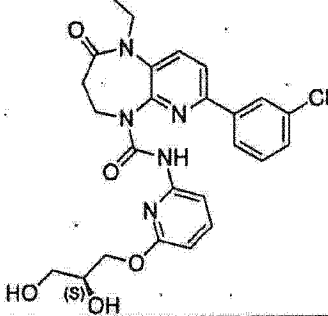
[0942]

774	441		C	B	NT
775	424		C	B	NT
776	437		C	B	NT
777	409		B	A	NT
778	416		C	B	NT

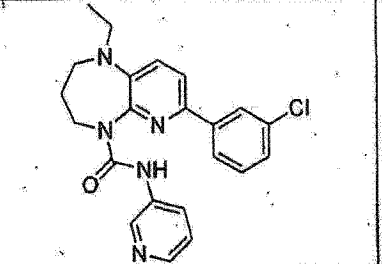
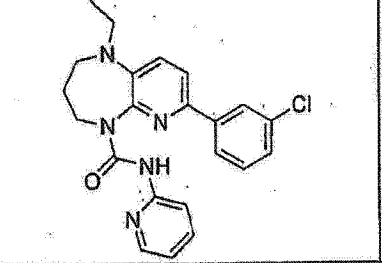
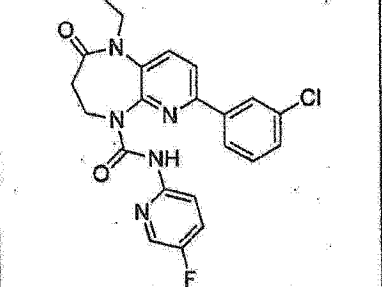
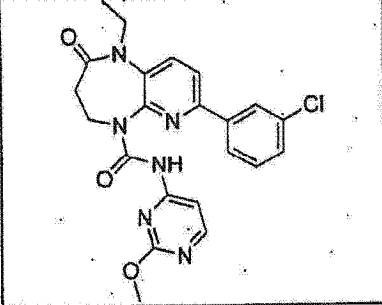
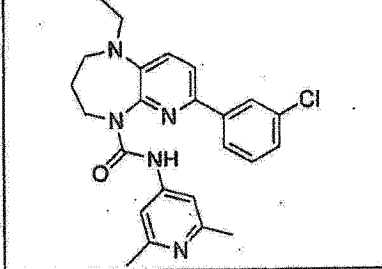
[0943]

779	436		C	B	NT
780	430		C	B	NT
781	506		B	A	NT
782	434		C	B	NT
783	422		C	B	NT

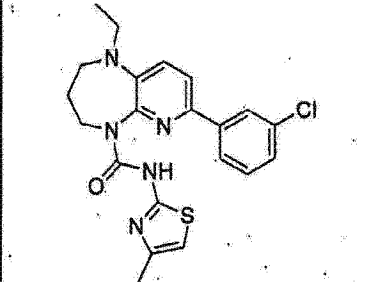
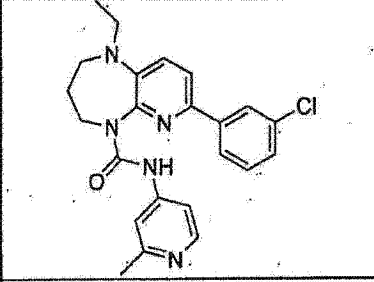
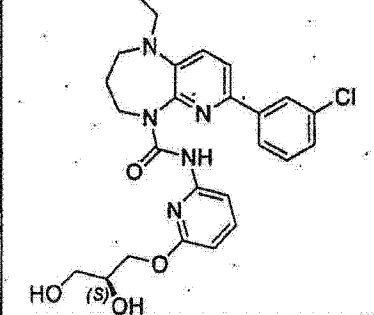
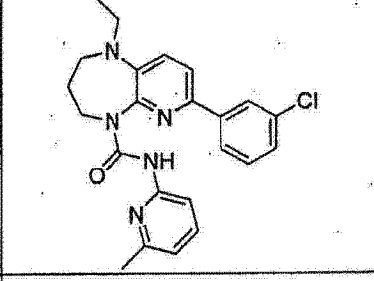
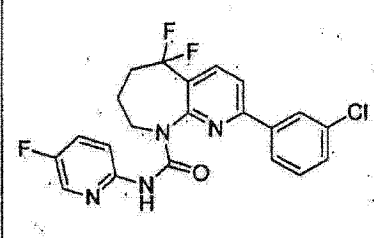
[0944]

784	427		B	A	NT
785	413		A	A	NT
786	413		A	A	A
787	433		A	A	B
788	513		C	B	NT

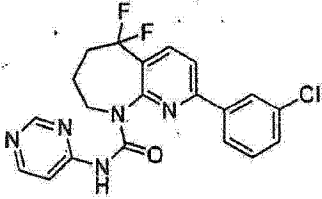
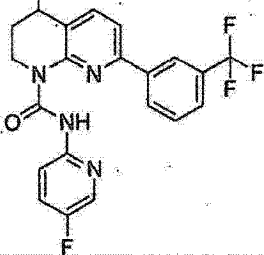
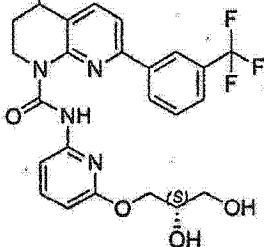
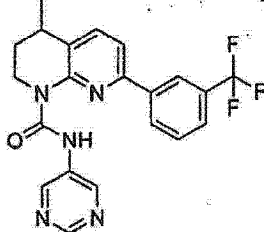
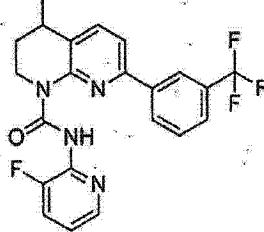
[0945]

789	409		B	A	NT
790	409		C	B	NT
791	441		C	B	NT
792	464		C	B	NT
793	437		A	A	A

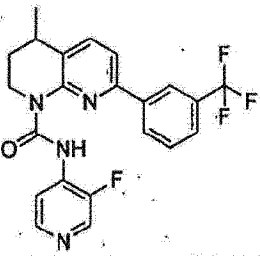
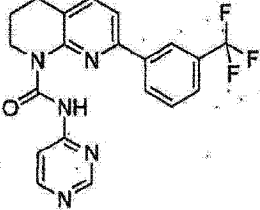
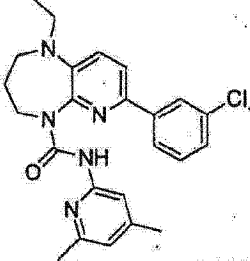
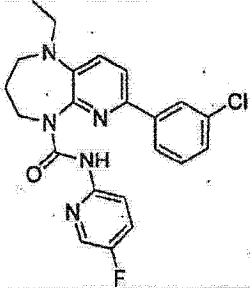
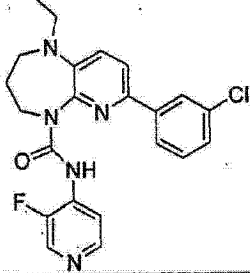
[0946]

794	429		A	A	A
795	423		A	A	A
796	499		B	A	NT
797	423		C	B	NT
798	434		C	B	NT

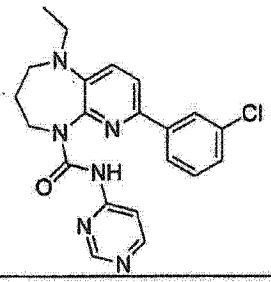
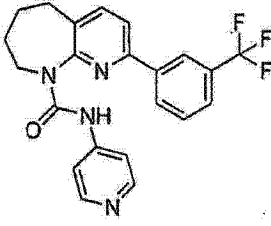
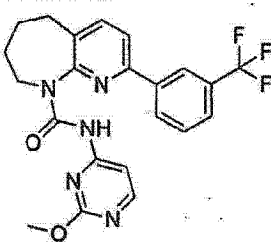
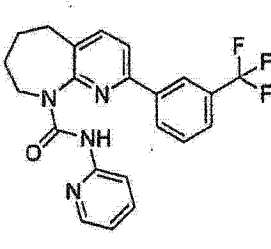
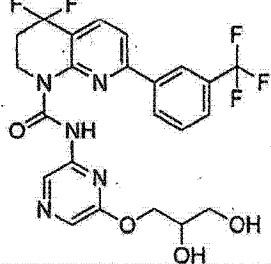
[0947]

799	417		B	B	NT
800	431		A	B	A
801	503		A	A	A
802	414		A	A	NT
803	431		B	A	NT

[0948]

804	431		A	A	A
805	414		A	A	A
806	437		C	B	NT
807	427		C	B	NT
808	427		B	A	NT

[0949]

809	410		B	A	NT
810	413		B	A	NT
811	444		B	B	NT
812	413		B	B	NT
813	526		A	A	A

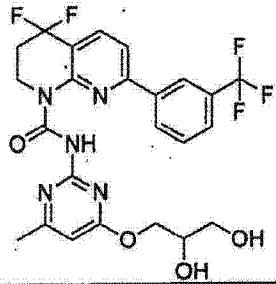
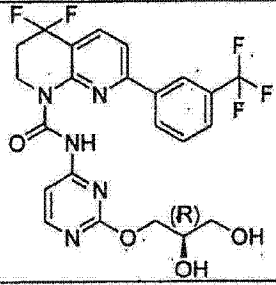
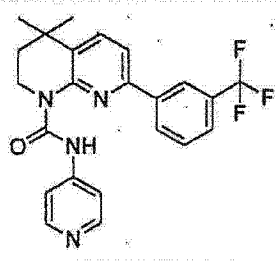
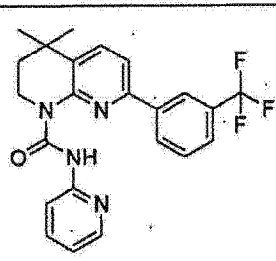
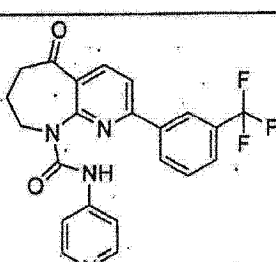
[0950]

814	435		C	B	NT
815	414		B	A	NT
816	431		C	B	NT
817	431		B	A	NT
818	427		C	B	NT

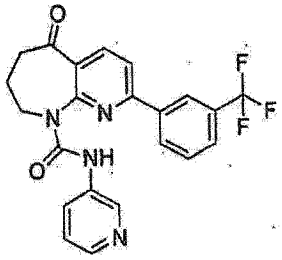
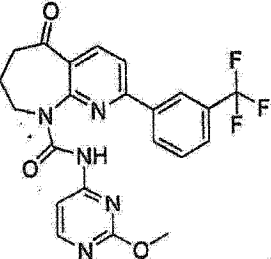
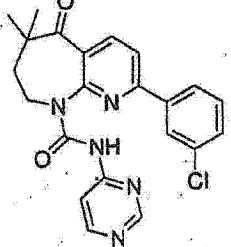
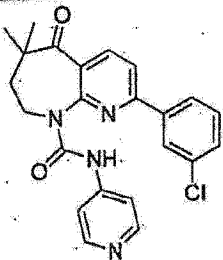
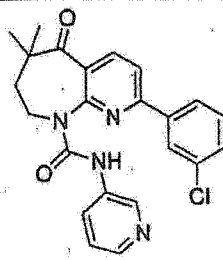
[0951]

819	427		A	A	NT
820	441		A	A	NT
821	445		B	A	NT
822	453		B	B	NT
823	498		A	A	B

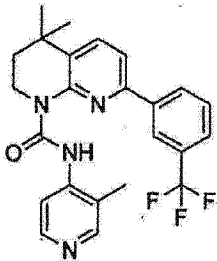
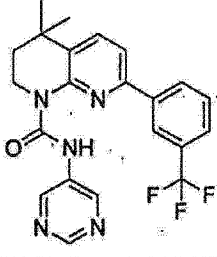
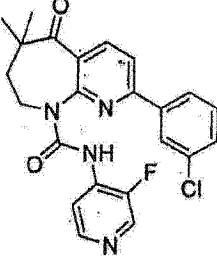
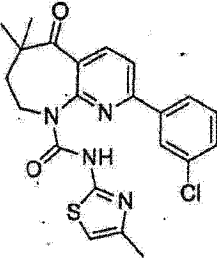
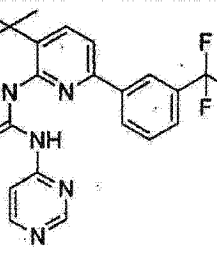
[0952]

824	540		B	B	NT
825	526		A	A	A
826	427		A	A	NT
827	427		A	A	NT
828	427		B	A	NT

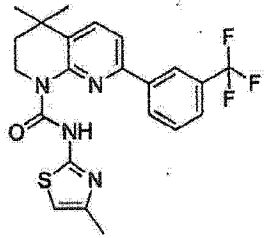
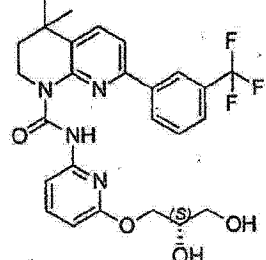
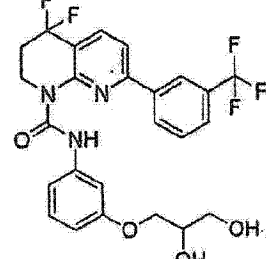
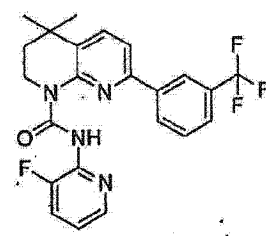
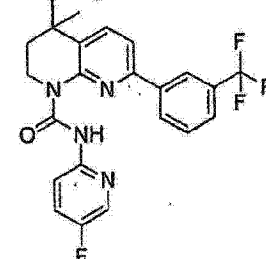
[0953]

829	427		B	A	NT
830	458		A	A	B
831	423		NT	NT	NT
832	422		B	B	NT
833	422		C	B	NT

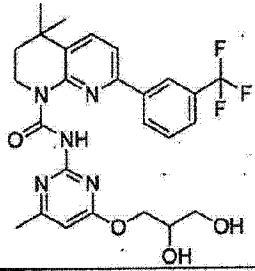
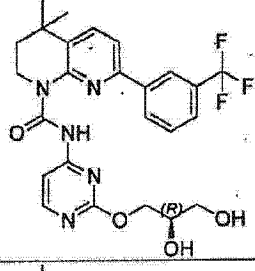
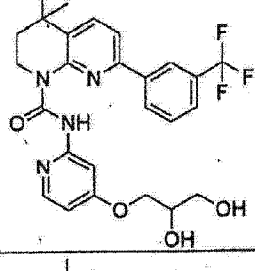
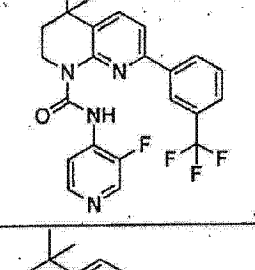
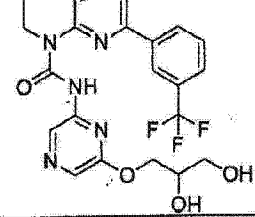
[0954]

834	441		B	B	NT
835	428		B	A	NT
836	440		B	B	NT
837	442		B	B	NT
838	428		A	A	B

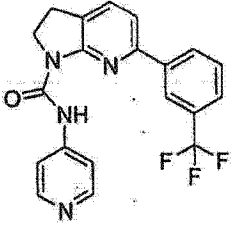
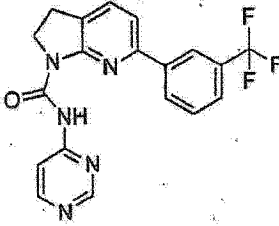
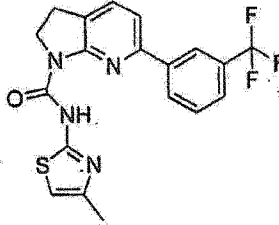
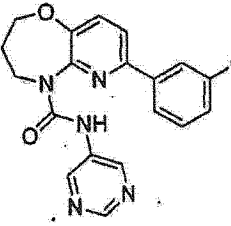
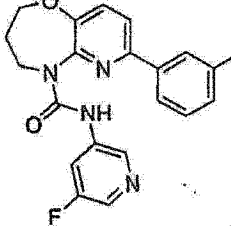
[0955]

839	447		A	A	A
840	518		A	A	A
841	524		A	A	NT
842	445		B	B	NT
843	445		B	B	NT

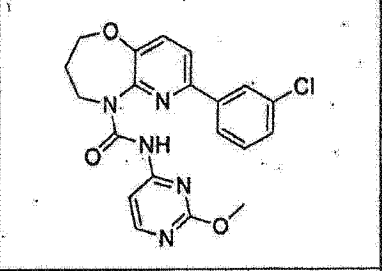
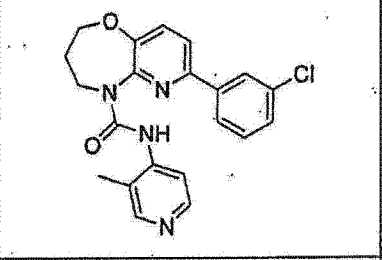
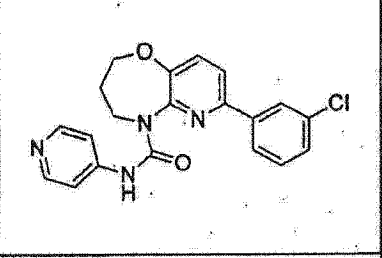
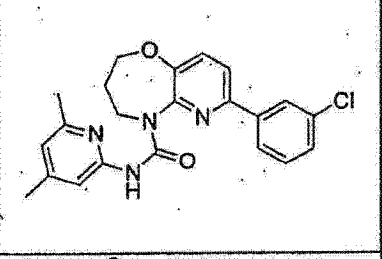
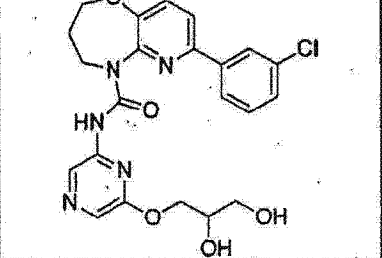
[0956]

844	533		B	A	NT
845	519		A	A	A
846	518		A	A	NT
847	445		C	B	NT
848	519		A	A	A

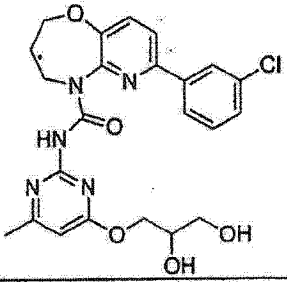
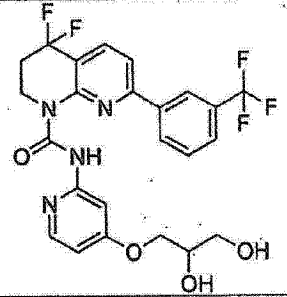
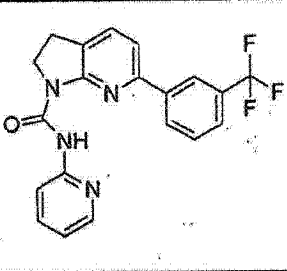
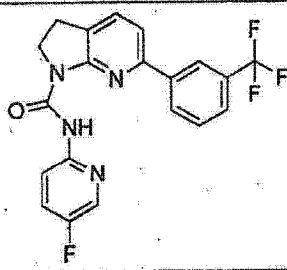
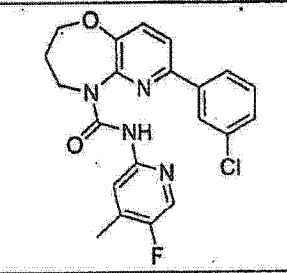
[0957]

849	385		A	A	A
850	386		A	A	B
851	405		A	A	B
852	383		B	A	NT
853	400		B	A	NT

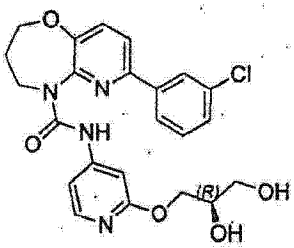
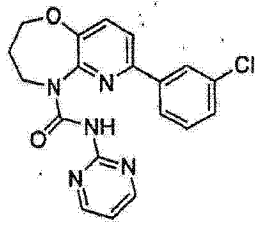
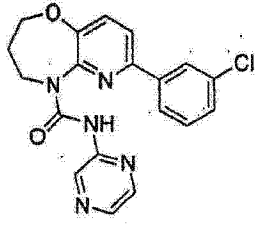
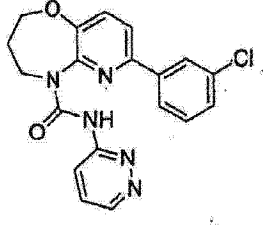
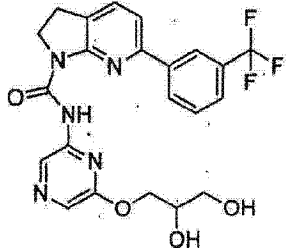
[0958]

854	413		B	A	NT
855	396		B	B	NT
856	382		B	A	NT
857	410		C	B	NT
858	473		A	A	NT

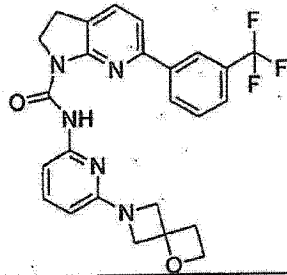
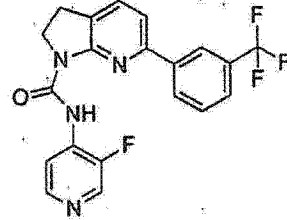
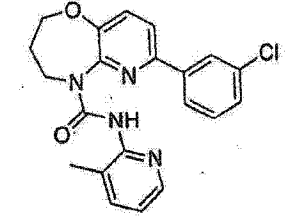
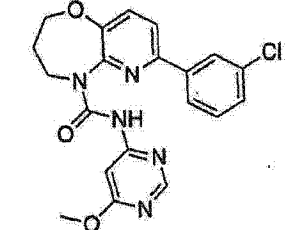
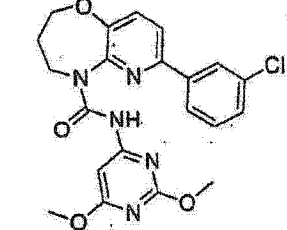
[0959]

859	487		B	A	NT
860	525		A	A	A
861	385		A	A	B
862	403		NT	NT	NT
863	414		B	B	NT

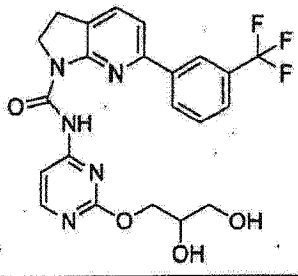
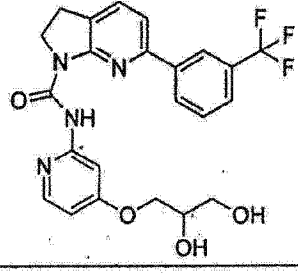
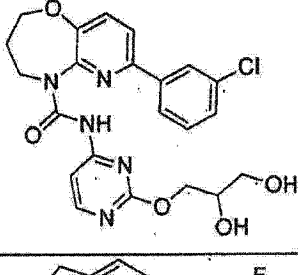
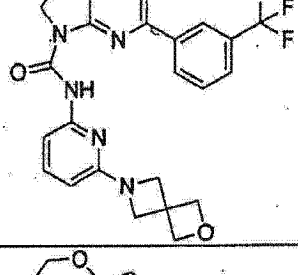
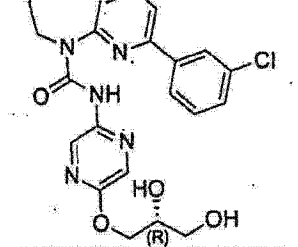
[0960]

864	472		B	A	A
865	383		B	A	NT
866	383		B	A	NT
867	383		B	A	NT
868	476		A	A	A

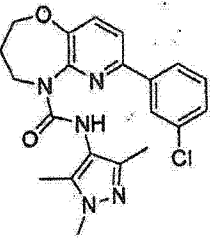
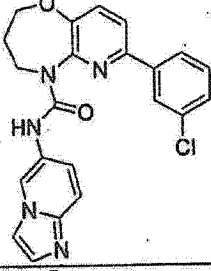
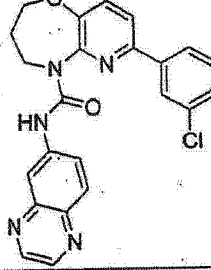
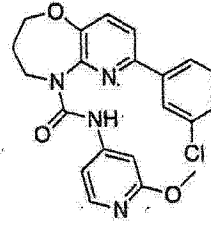
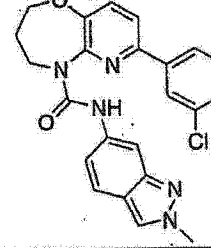
[0961]

869	482		A	A	A
870	403		A	A	A
871	396		C	B	NT
872	413		A	A	NT
873	443		A	A	B

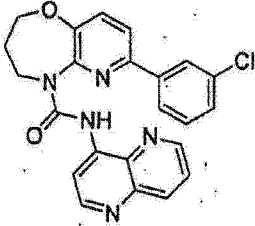
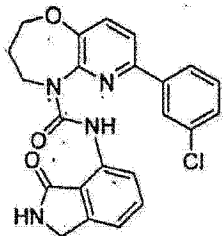
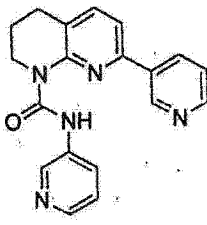
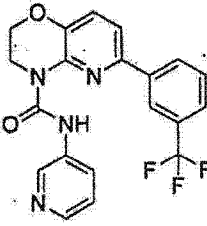
[0962]

874	476		A	A	B
875	475		A	A	A
876	473		A	A	A
877	482		A	A	A
878	473		A	A	A

[0963]

879	413		C	B	NT
880	421		A	A	A
881	433		A	A	B
882	412		A	A	B
883	435		A	A	A

[0964]

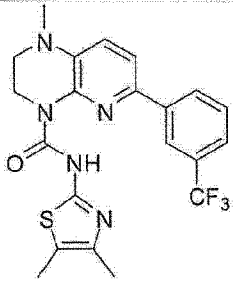
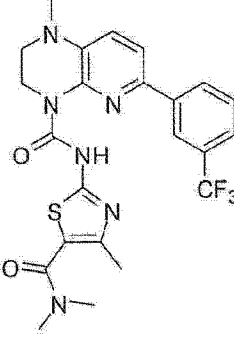
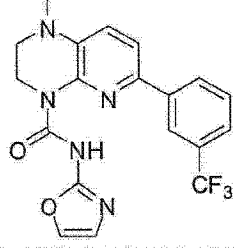
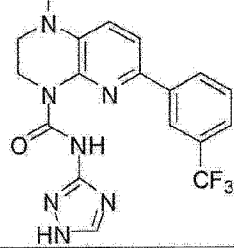
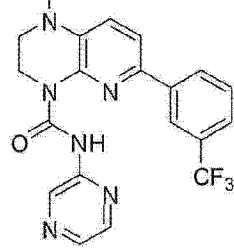
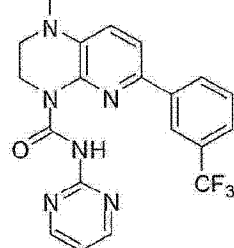
884	433		B	A	NT
885	436		B	B	NT
886 (400)	332		B	A	B
887 (401)	401		A	A	B

[0965] 表 2 中的化合物可使用上述方法制备。

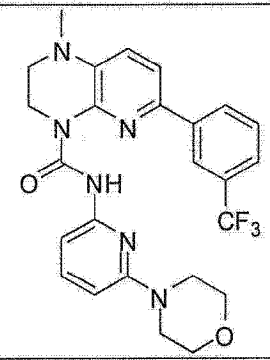
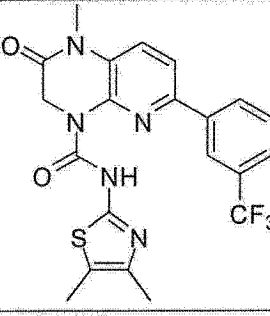
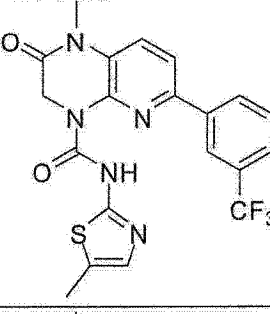
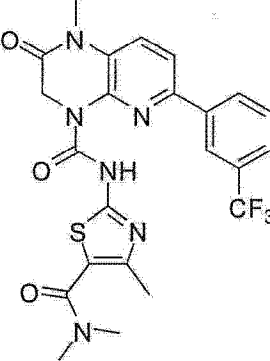
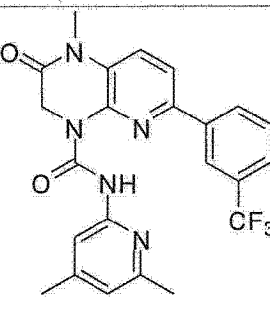
[0966] 表 2

[0967]	化合物编号	计算的 $[M + H]^+$	结构

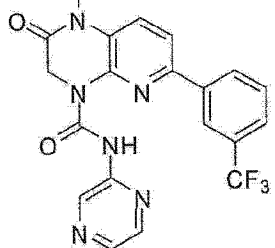
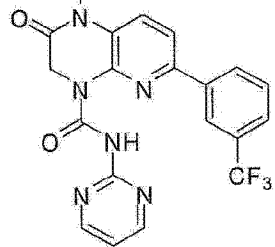
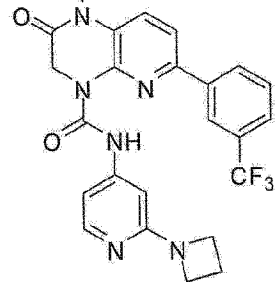
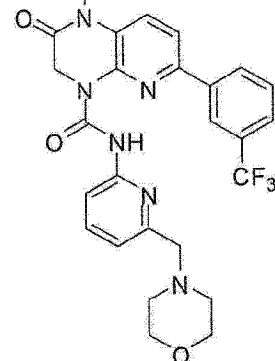
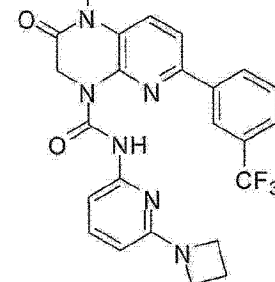
[0968]

443	448	
444	505	
445	404	
446	404	
447	415	
448	415	

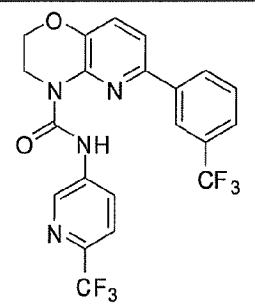
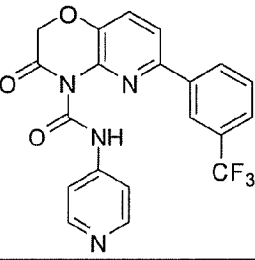
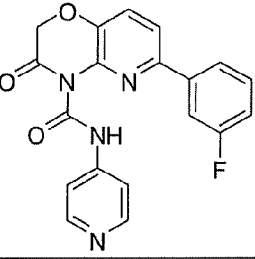
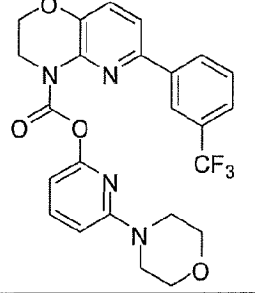
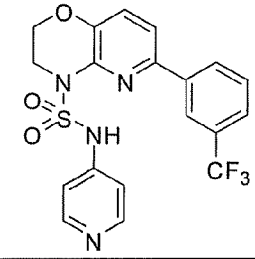
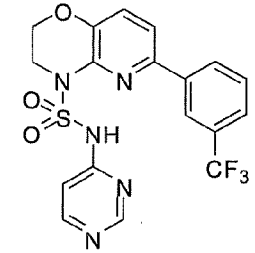
[0969]

449	499	
450	462	
451	448	
452	519	
453	456	

[0970]

454	429	
455	429	
456	483	
457	527	
459	483	

[0971]

471	469	
490	415	
491	365	
493	487	
494	437	
495	438	

[0972] 在一个实施方案中,本发明的化合物选自化合物编号 500、501、502、503、506、507、508、510、511、513、514、517、519、529、531、533、535、536、537、538、539、541、547、548、549、

551、554、556、557、559、560、563、566、570、571、574、578、579、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、607、608、609、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、622、623、624、625、626、631、638、639、644、645、646、647、648、649、651、652、653、654、658、659、660、661、662、663、664、666、668、669、670、671、673、675、678、679、682、683、684、685、686、687、688、689、690、691、692、695、696、697、699、700、701、702、703、707、710、711、713、726、742、745、748、750、768、785、786、787、793、794、795、801、802、804、805、813、819、820、823、825、826、827、830、838、839、840、841、845、846、848、849、850、851、858、860、861、868、869、870、872、873、874、875、876、877、878、880、881、882、883 和 887 中的任一个。

[0973] 同等物

[0974] 本发明尤其提供了沉默调节蛋白活化化合物及其使用方法。尽管已经讨论了主题发明的具体实施方案,但上述说明书是说明性的,不是限制性的。依据该说明书的说明,本发明的许多变化对本领域技术人员来说是显而易见的。本发明的全部范围应该参考权利要求书,以及其等同物,说明书以及其变化的全部范围来确定。

[0975] 参考文献的引入

[0976] 本文提到的所有出版物和专利(包括下面列出的那些条目)以它们整体引入到本文中作为参考,如同每个单一的出版物或专利具体地和单独地注明被引入作为参考那样。在出现矛盾的情况下,以本申请(包括本文任何定义)为准。

[0977] 还以整体引入作为参考的是任何多核苷酸和多肽序列,参考与公共数据库的目录相关的登记号码,例如,由 The Institute for Genomic Research (TIGR) (www.tigr.org) 和 / 或 the National Center for Biotechnology Information (NCBI) (www.ncbi.nlm.nih.gov) 保存的那些登记号码。

[0001]

序列表

<110> 西特里斯药业公司 (SIRTRIS PHARMACEUTICALS, INC.)
 <120> 作为沉默调节蛋白调节剂的双环吡啶和相关的类似物
 <130> SIRT-059-W01
 <140> PCT/US2010/-----
 <141> 2010-10-29

 <150> 61/256,269
 <151> 2009-10-29

 <160> 2

 <170> PatentIn version 3.5

 <210> 1
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 人工序列的说明: 合成肽

 <220>
 <223> N-末端乙酰化

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Lys (生物素)

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Lys (Ac)

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> 正亮氨酸

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys (STMR)

 <220>
 <223> C-末端酰胺化

 <400> 1
 Glu Glu Lys Gly Gln Ser Thr Ser Ser His Ser Lys Leu Ser Thr Glu
 1 5 10 15

 Gly Lys Glu Glu
 20

 <210> 2
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 人工序列的说明: 合成肽

 <400> 2
 Arg His Lys Lys
 1

25626349_1

[0002]

25626349_1

25626349_1